イブリーフ®静注 20 mg

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

千寿製薬株式会社

目 次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発過程の概要 4
2.7.1.1.2 血漿中イブプロフェン濃度の定量法 4
2.7.1.1.2.1 国内第 III 相臨床試験 4
2.7.1.1.3 生物薬剤学試験の概要 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.1.4 付録 10

略語一覧表

略語	英語	日本語
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the	投与後 0 時間から投与後 t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum drug concentration	最高血漿中濃度
IM	Intramuscular	筋肉内
i.v.	Intravenous	静脈内
LC/MS-MS	Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LLOQ	Lower Limit of Quantification	定量下限
NS	Not significant	有意差なし
PDA	Patent ductus arteriosus	動脈管開存症
SD	Standard deviation	標準偏差
$T_{1/2}$	Half-life period	消失半減期
T_{max}	Maximum drug concentration time	最高血中濃度到達時間
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概要

イブリーフ®静注 20 mg は、イブプロフェンを活性成分とし、未熟児動脈管開存症（PDA）患者を対象とした注射剤である。

イブプロフェンは、プロピオン酸系の非ステロイド性解熱消炎鎮痛剤として開発された。1970 年初めには日米欧で医療用医薬品として、1983～1984 年には日米欧で一般用医薬品として、上市されている。イブプロフェンは非ステロイド性解熱消炎鎮痛剤として、半世紀に渡り広く使用されており、WHO の必須医薬品リストにも収載されている。

日米欧で共通して承認されているのはイブプロフェンの経口剤であるが、欧州、オーストラリアでは、イブプロフェンリシン塩の経口剤も承認されている。また、注射剤としてはイブプロフェンリシン塩の凍結乾燥製剤である Imbun® IM がドイツで、筋注用解熱消炎鎮痛剤として古くから使用されている。イブプロフェンの静脈内投与製剤（Caldolor®）は、小児（6 ヵ月以上）及び成人を対象とした解熱鎮痛剤として、2009 年に米国で承認された。Caldolor®は、イブプロフェンとほぼ等モルのアルギニンのみを主要な添加剤とした注射液である。

一方、未熟児 PDA を対象としたイブプロフェンの注射剤としては、溶解補助剤としてトロメタモールを用いたイブプロフェン注射剤（Pedea®）が欧州で 2004 年に承認されるまで、Imbun® IM が適応外使用されていた。また、米国ではイブプロフェン L-リシンが未熟児 PDA の治療薬として 1996 年にオーファン指定を受け、2006 年に pH 調整のための酸、塩基以外の添加剤を含まないイブプロフェン L-リシンの注射剤（NeoProfen®）が承認された。

国内の第 III 相臨床試験で使用した製剤（ロット番号：[redacted]）及び市販予定の製剤は、米国で市販されている製剤と同じものである。

2.7.1.1.2 血漿中イブプロフェン濃度の定量法

2.7.1.1.2.1 国内第 III 相臨床試験

国内第 III 相臨床試験（資料番号：5.3.5.2-1）におけるヒト血漿中イブプロフェン濃度を定量するための LC/MS-MS 法を開発した（試験番号：[redacted]、試験実施施設：[redacted]、資料番号：5.3.1.4-2）。本試験は「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」（平成 25 年 7 月 11 日薬食審査発 0711 第 1 号）に従って実施した。

本法では、ヒト血漿 [redacted] µL を[redacted]し、LC/MS-MS 法で定量した。内標準物質には [redacted]を用いた。

イブプロフェン（[redacted]）の標準物質（[redacted]）、内標準物質（[redacted]）及びヒト（男女）プールブランク血漿を用いて、本定量法のバリデーションを実施した。

血漿中濃度の定量下限は 100.0 ng/mL であり、[redacted] ng/mL までの直線性を確認した。ブランクサンプルのクロマトグラム上、イブプロフェン及び内標準物質の溶出位置付近に夾雑成分ピークは認められなかった。ヒト血漿からのイブプロフェン（[redacted] ng/mL）の回収率は [redacted]%、内標準物質（[redacted] ng/mL）の回収率は [redacted]%であった。

オートサンプラー（[redacted]℃に設定）中の分析試料は、[redacted]時間まで安定であることを確認した。ヒト血漿中イブプロフェンは[redacted]で[redacted]時間、[redacted]℃で[redacted]日間安定であることを確認した。また、ヒト血漿中イブプロフェンは凍結融解（[redacted]）[redacted]回まで安定であることを確認した。イブプロフェン標準溶液は、[redacted]で[redacted]時間、[redacted]℃で[redacted]日間安定であるとこを確認した。

バリデーションパラメータを表 2.7.1-1 に示した。

日内及び日間再現性に関しては、定量下限では真度が[redacted]%以内、精度が[redacted]%以内、定量下限以上では、真度が[redacted]%以内、精度が[redacted]%以内の許容基準を満たした。本定量法は、ヒト血漿[redacted]μLを用い血漿中濃度[redacted] ng/mL の範囲で、ヒト血漿中イブプロフェン濃度測定に適応可能と判断した。

表 2.7.1-1　国内第 III 相臨床試験における血漿中イブプロフェン定量法のバリデーションパタメータ要約

測定対象			イブプロフェン
マトリックス			ヒトヘパリンナトリウム血漿
測定試料量			[redacted] μL
分析法			LC/MS-MS
定量範囲			[redacted] ng/mL
定量下限(LLOQ)			100.0 ng/mL
相関係数（n=[redacted]）			[redacted]
検量線、n=[redacted]、[redacted]セット 重み付け[redacted]を選択	真度	LLOQ	[redacted]%
		その他	[redacted]%
	精度	LLOQ	[redacted]%
		その他	[redacted]%
分析単位内再現性	真度	LLOQ	[redacted]%
		その他	[redacted]%
	精度	LLOQ	[redacted]%
		その他	[redacted]%
分析単位間再現性	真度	LLOQ	[redacted]%
		その他	[redacted]%
	精度	LLOQ	[redacted]%
		その他	[redacted]%
希釈の妥当性 （[redacted]倍希釈）	真度		[redacted]%
	精度		[redacted]%

2.7.1.1.3　生物薬剤学試験の概要

外国人健康成人男子 18 例を対象として、イブプロフェンの 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]®）］を静脈内投与したときのイブプロフェンの薬物動態の類似性について、無作為化、クロスオーバー、オープンラベル試験（[redacted]：資料番号 5.3.1.2-1、試験番号[redacted]）により検討した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

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（イブプロフェン量として各 [redacted] mg/kg）による海外第 I 相試験（[redacted]：資料番号 5.3.1.2-1）を実施した。

外国人健康成人男子 18 例を 1 群 9 例に無作為に割付け、2 剤 2 期のクロスオーバー法により実施し、1 期と 2 期の間には 1 週間の休薬期間を設定した。各薬剤はいずれもイブプロフェン量として 5 mg/kg を 15 分かけて静脈内投与し、採血は投与前、投与後 5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、40 分、50 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、10 時間及び 12 時間に行った。イブプロフェンの R 体及び S 体の血漿中濃度は HPLC により測定し、薬物動態パラメータとして C_{max}、AUC、T_{max} 及び $T_{1/2}$ を算出した。

イブプロフェンの R 体及び S 体の薬物動態パラメータ、90%信頼区間をそれぞれ、表 2.7.1-2、表 2.7.1-3 に、R 体及び S 体の血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.1-1、図 2.7.1-2 に示した。

2 製剤のイブプロフェン R 体及び S 体の血漿中濃度推移はいずれも類似しており、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。

表 2.7.1-2　外国人健康成人男子被験者 18 例におけるイブプロフェン 5 mg/kg 単回静脈内投与後の薬物動態学的パラメータ（R 体）

イブプロフェン R 体 (N=18)	要約統計量	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（min）	AUC_{0-t} (μg/mL･hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg/mL･hr)	$T_{1/2}$（hr）
Orphan Europe 社製イブプロフェン静注製剤（被験薬）	平均値 SD 中央値	28.380 3.678 28.005	15-20[#] 15	45.72 7.77 45.23	46.68 7.92 46.32	3.04 0.94 2.85
イブプロフェン D, L-リシン筋注製剤（対照薬）	平均値 SD 中央値	27.279 2.830 26.539	15-20[#] 15	43.41 5.11 44.94	44.43 5.15 45.71	3.27 1.52 2.64
検定 90%信頼区間		0.3054 [a] 0.98-1.10	0.3750 [b]	0.2171 [a] 0.98-1.11	0.2488 [a] 0.98-1.11	0.3856 [c]

#：最小値－最大値
a：分散分析（対数変換値）
b：Wilcoxon 符号順位検定
c：分散分析（実測値）

(CTD5.3.1.2-1, Table 3 を改変)

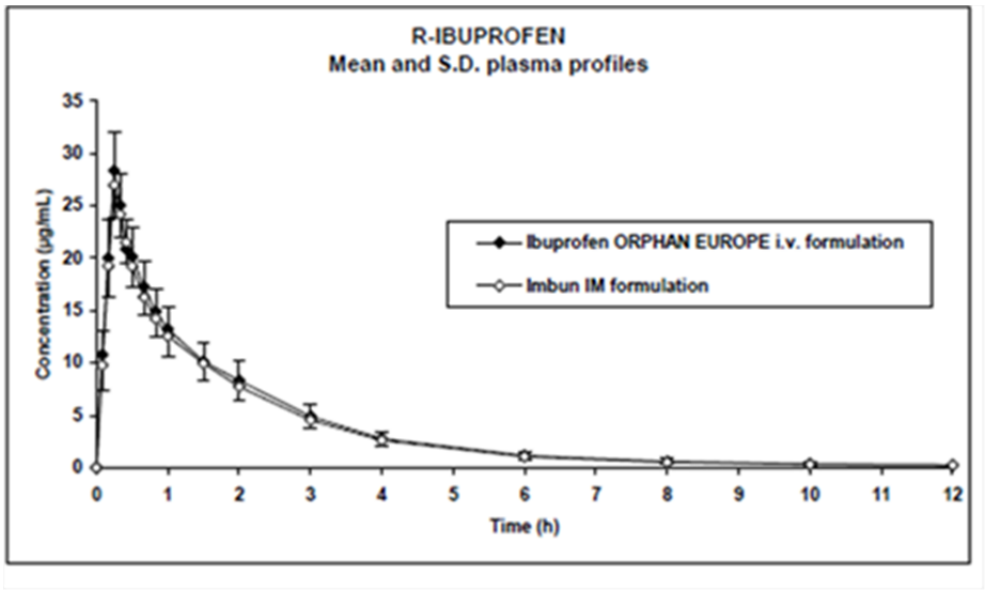
表 2.7.1-3　外国人健康成人男子被験者 18 例におけるイブプロフェン 5 mg/kg 単回静脈内投与後の薬物動態学的パラメータ（S 体）

イブプロフェン S 体 (N=18)	要約統計量	C_{max}（μg/mL）	T_{max}(min)	AUC_{0-t} (μg/mL･hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg/mL･hr)	$T_{1/2}$（hr）
Orphan Europe 社製イブプロフェン静注製剤（被験薬）	平均値 SD 中央値	26.469 3.191 26.664	15-25[#] 15	61.30 10.82 61.86	63.06 11.61 63.14	2.35 0.31 2.33
イブプロフェン D, L-リシン筋注製剤（対照薬）	平均値 SD 中央値	25.657 2.779 26.390	15-20[#] 15	58.63 9.64 61.76	60.20 10.33 63.45	2.29 0.27 2.32
検定 90%信頼区間		0.3268 [a] 0.98-1.08	1.000 [b]	$p < 0.05$ [a] 1.01-1.08	$p < 0.05$ [a] 1.01-1.08	0.1989 [c]

#：最小値－最大値
a：分散分析（対数変換値）
b：Wilcoxon 符号順位検定
c：分散分析（実測値）

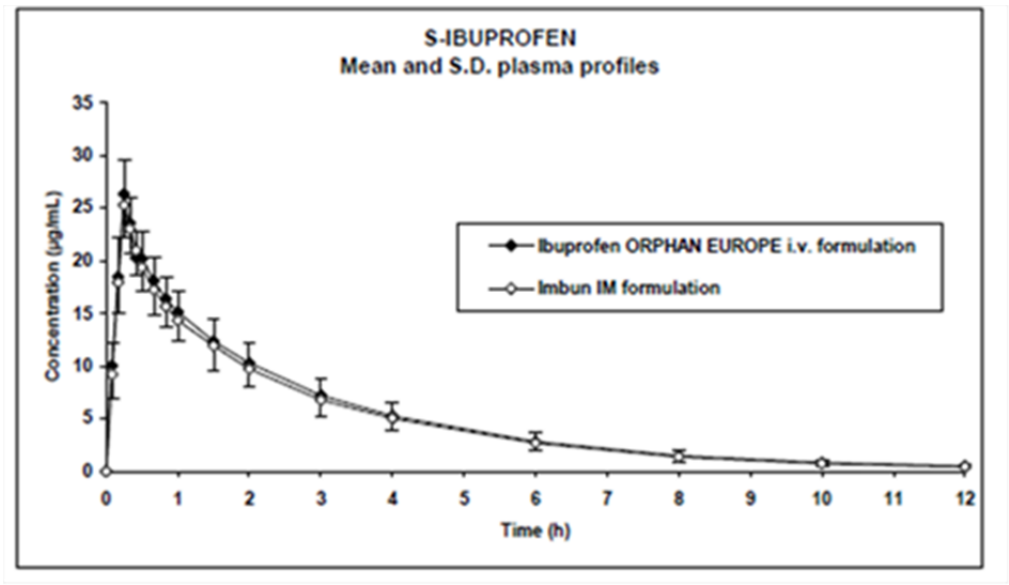
(CTD5.3.1.2-1, Table 4 を改変)

図 2.7.1-1　外国人健康成人男子被験者にイブプロフェン及びイブプロフェン D, L-リシンを静脈内投与したときのイブプロフェン R 体の血漿中濃度推移



（CTD5.3.1.2-1, Figure 1 を引用）

図 2.7.1-2　外国人健康成人男子被験者にイブプロフェン及びイブプロフェン D, L-リシンを静脈内投与したときのイブプロフェン S 体の血漿中濃度推移



（CTD5.3.1.2-1, Figure 2 を引用）

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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（イブプロフェン量として各 [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。

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）ともにそれぞれ 0.70～1.43、0.80～1.25 の範囲内であり、Orphan Europe 社製のイブプロフェン静注製剤（Pedea®）は、R 体及び S 体ともにイブプロフェン D, L-リシン筋注製剤（静注投与された対照薬：[redacted]®）と生物学的に同様であることが確認された。

2.7.1.4 付録

該当なし。

イブリーフ®静注 20 mg

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

千寿製薬株式会社

目 次

2.7.2 臨床薬理の概要 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 6
2.7.2.2.2 臨床薬物動態 7
2.7.2.2.3 臨床薬力学 18
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 31
2.7.2.3.2 臨床薬物動態 31
2.7.2.3.3 臨床薬力学 33
2.7.2.4 特別な試験 35
2.7.2.5 付録 36

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
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CBF	Cerebral blood flow	脳血流
CBV	Cerebral blood volume	脳血液量
CBVR	Cerebral blood volume reactivity	脳血液量反応性
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
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
CV	Coefficient of variance	変動係数
$CytO_2$	Oxidized cytochrome oxidase	酸化チトクロームオキシダーゼ
EDTA	Ethylenediamine tetra acetic acid	エチレンジアミン四酢酸
6-keto $PGF_{1\alpha}$	6-keto prostaglandin $F_{1\alpha}$	6-ケトプロスタグランジン $F_{1\alpha}$
HPLC	High-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
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
$PaCO_2$	Arterial carbon dioxide tension	動脈血二酸化炭素分圧
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
PGE_2	Prostaglandin E_2	プロスタグランジン E_2
$PGF_{2\alpha}$	Prostaglandin $F_{2\alpha}$	プロスタグランジ $F_{2\alpha}$
PMA	Postmenstrual age	在胎期間
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PVR	Pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
PV-VTI	Pulmonary valve flow velocity time integral	肺動脈弁血流速度と時間の積分

略語一覧表（続き）

略語	英語	日本語
RSVP	Right systolic ventricular pressure	右心室収縮期血圧
SaO_2	Arterial oxgen saturation	動脈血酸素飽和度
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
$T_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
$T_{1/2\beta}$	Terminal half-life in the β phase	β 相での消失半減期
TI	Tricuspid insufficiency	三尖弁閉鎖不全
TxB_2	Tromboxane B_2	トロンボキサン B_2
Vd	Volume of distribution	分布容積
Vdc	Distribution volume of central compartment	セントラルコンパートメントにおける分布容積
Vdss	Volume of distribution in the steady state	定常状態における分布容積
V_{max}	Maximal flow velocity	最大血流速度
V_{mean}	Mean flow velocity	平均血流速度

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

臨床薬理試験一覧を表 2.7.2-1 に示した。評価資料としてはイブプロフェン L-リシン注射剤（本剤）が投与された国内第 III 相臨床試験（資料番号 5.3.5.2-1）を、参考資料としてはイブプロフェン注射剤（イブプロフェン、イブプロフェン L-リシン又はイブプロフェン D,L-リシン）が投与された海外臨床試験を用いた。その他、海外の公表文献も参考とした。

表 2.7.2-1 臨床薬理試験一覧

試験番号 （国）	試験の目的	試験デザイン	対象 （被験者数）	用法・用量 （投与回数）	資料番号 資料区分
SJP-0129/3-01 （日本）	有効性/安全性/ 薬物動態	オープンラベル	在胎期間 32 週未満の未熟児 PDA （20 例）	イブプロフェン L-リシン 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）を 24 時間間隔で 15 分以上かけて静脈内投与（3 回）	5.3.5.2-1 評価
FCR-00-01/CB88 （米国ほか）	有効性/安全性/ 薬物動態	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較	在胎期間 30 週以下の未熟児無症候性 PDA （136 例：各群 68 例）	イブプロフェン L-リシン 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）又はプラセボを 24 時間間隔で 10～15 分かけて静脈内投与（3 回）	5.3.5.1-1 参考
[redacted] （オーストリア）	薬物動態	オープンラベル	健康成人 (12 例)	イブプロフェン 400 mg/50 mL を 15 分かけて静脈内投与（単回）	5.3.3.1-1 参考
[redacted] （フランス）	薬物動態	プラセボ対照 無作為化 比較試験	在胎期間 28 週未満の未熟児 （予防 52 例、治療 10 例）	イブプロフェン 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg を 24 時間間隔で静脈内投与（3 回）	5.3.3.5-1 参考
FCR-00-01/CB88 （米国ほか）	薬物動態/PPK	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較	在胎期間 30 週以下の未熟児無症候性 PDA （解析対象：54 例）	イブプロフェン L-リシン 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）又はプラセボを 24 時間間隔で 10～15 分かけて静脈内投与（3 回）	5.3.3.5-2 参考
[redacted] （フランス）	薬物動態/PPK	複数試験の PPK 解析	未熟児又は未熟児 PDA （108 例）	イブプロフェン 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg を 24 時間間隔で静脈内投与（3 回）	5.3.3.5-3 参考
[redacted] （ドイツ）	薬力学/ 薬物動態	オープンラベル	在胎期間 28 週未満の未熟児 PDA （15 例）	イブプロフェン 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg を 24 時間間隔で 15 分かけて静脈内投与（3 回）	5.3.4.2-1 参考
[redacted] （フランス）	薬力学/ 薬物動態	オープンラベル	在胎期間 32 週未満の未熟児 PDA （34 例）	イブプロフェン 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg を 24 時間間隔で 15 分かけて静脈内投与（3 回）	5.3.4.2-2 参考

注）PPK：母集団薬物動態、PDA：動脈管開存症

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合

イブプロフェンの成人での治療濃度におけるヒト血漿蛋白のアルブミンとの結合率は 98%以上であることが報告されている [1)]。

一方、新生児（在胎期間 39-40 週：N=26）の血漿 100 mL にイブプロフェン 0-200 µg/mL を添加したとき、イブプロフェンの血漿蛋白結合率［平均値±標準誤差（SE)］は 94.98±0.39%であり、成人（年齢 25-50 歳、N=8）の 98.73±0.31%と比べて有意（P<0.0001）に低いことが報告されている [2)]。

2.7.2.2.1.2 アルブミンービリルビン結合

未熟児の動脈管開存症（PDA）患者（在胎期間 24.3-30.7 週、出生時体重 620-1700 g：N=31）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 超の高濃度におけるビリルビン置換について検討された [3)]。イブプロフェン（0-200 µg/mL）添加後の総ビリルビン及び非結合ビリルビン濃度を表 2.7.2-2 に示した。

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。

表 2.7.2-2 イブプロフェン（0-200 µg/mL）添加後の総ビリルビン及び非結合ビリルビン濃度

Ibuprofen concentration (µg/mL)	Total bilirubin (mg/dL)	Mean total bilirubin (mg/dL)	CV (%)	Unbound bilirubin (µg/dL)	Mean unbound bilirubin (µg/dL)	CV (%)
0	6.60	6.60	0.00	3.49	3.55	2.19
0	6.60			3.60		
10	6.40	6.45	1.10	3.68	3.94	9.33
10	6.50			4.20		
20	6.20	6.25	1.13	4.22	4.23	0.17
20	6.30			4.23		
50	6.70	6.65	1.06	3.84	3.68	6.15
50	6.60			3.52		
60	6.50	6.15	8.05	3.42	3.26	6.94
60	5.80			3.10		
70	6.40	6.45	1.10	3.34	3.63	11.30
70	6.50			3.92		
80	6.50	6.55	1.08	3.70	3.72	0.57
80	6.60			3.73		
90	6.40	6.45	1.10	3.88	3.69	7.28
90	6.50			3.50		
100	6.30	6.40	2.21	3.50	3.92	15.15
100	6.50			4.34		
200	6.50	6.35	3.34	5.34	5.30	1.20
200	6.20			5.25		

注）アルブミン濃度：2.87 g/dL、ビリルビン/アルブミン モル比：0.26
（参考文献 3 Table 1 から引用）

2.7.2.2.2 臨床薬物動態

2.7.2.2.2.1 外国人健康成人被験者における薬物動態

1) 試験番号 [redacted]（資料番号 5.3.3.1-1）

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。投与前及び投与後 8 時間以内に 15 ポイント採血を行い、モデル非依存的解析及び線形 2-コンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータをそれぞれ算出した。薬物動態パラメータを表 2.7.2-3 及び表 2.7.2-4 に示した。

線形 2-コンパートメントモデル解析時の最高血漿中濃度（C_{max}）は 69.16±8.02［平均値±標準偏差（SD）］μg/mL であり、α 相及び β 相での消失半減期（$T_{1/2}$）はそれぞれ 5.79±6.65 分及び 88.08±11.40 分であった。

表 2.7.2-3 外国人健康成人被験者にイブプロフェン 400 mg を単回静脈内投与後のモデル非依存解析による薬物動態パラメータ

要約統計量	C_{max}（μg/mL）	CL（mL/min）	$AUC_{0-\infty}$（μg･min/mL）	$T_{1/2}$（min）
平均値	66.07	53.06	7789.63	108.35
SD	8.99	9.58	1551.43	14.12

（N=12）

（CTD5.3.3.1-1 Table 2 を改変）

表 2.7.2-4 外国人健康成人被験者にイブプロフェン 400 mg を単回静脈内投与後の線形 2-コンパートメントモデル解析による薬物動態パラメータ

要約統計量	C_{max}（μg/mL）	CL（mL/min）	$AUC_{0-\infty}$（μg･min/mL）	α 相での $T_{1/2}$（min）	β 相での $T_{1/2}$（min）
平均値	69.16	56.78	7267	5.79	88.08
SD	8.02	10.52	1337	6.65	11.40

（N=12）

（CTD5.3.3.1-1 Table 3, 5 を改変）

2.7.2.2.2.2 未熟児 PDA の患者における薬物動態

1) 日本人未熟児 PDA（試験番号 SJP-0129/3-01：資料番号 5.3.5.2-1）

在胎期間 32 週未満の未熟児を対象として、イブプロフェン L-リシンの 1 回目 10 mg/kg（イブプロフェンとして、以下同様）、その後 24 時間ごとに 2 回目 5 mg/kg 及び 3 回目 5 mg/kg をそれぞれ 15 分以上かけて静脈内投与したときの血漿中濃度について検討された。1 回目投与終了後 1、24 時間（2 回目投与直前）、2 回目投与終了後 24 時間（3 回目投与直前）及び 3 回目投与終了後 72 時間にイブプロフェンの血漿中濃度が測定された。薬物動態解析対象例は 18 例であった。血漿中イブプロフェン濃度の要約及び推移図を表 2.7.2-5 及び図 2.7.2-1 に示した。

血漿中イブプロフェン濃度（以下、平均値±SD）は、1 回目投与終了後 1 時間では 37.04±6.540

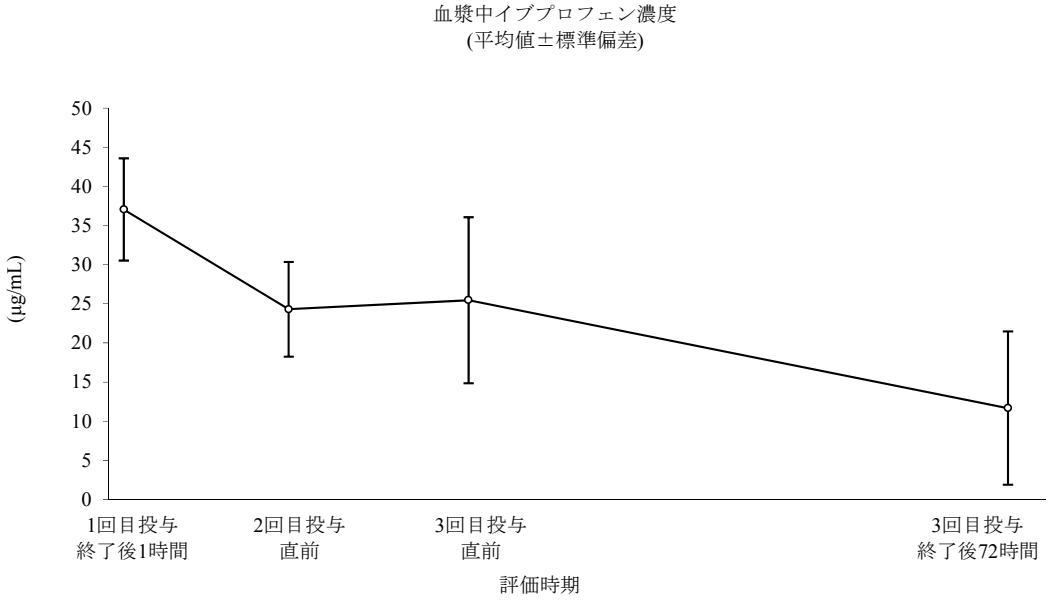
μg/mL、2 回目投与直前では 24.29±6.060 μg/mL、3 回目投与直前では 25.46±10.61 μg/mL、3 回目投与終了後 72 時間では 11.66±9.787 μg/mL であり、2 回目投与直前及び 3 回目投与直前の血漿中イブプロフェン濃度は同程度であった。

表 2.7.2-5　血漿中イブプロフェン濃度の要約

時期	例数	項目	血漿中イブプロフェン濃度（μg/mL）
1回目投与終了後1時間	18	平均値 ± 標準偏差	37.04 ± 6.540
		標準誤差	1.541
		中央値	36.30
		最小値、最大値	27.3、48.9
		幾何平均値	36.51
2回目投与直前（1回目投与終了後24時間）	17	平均値 ± 標準偏差	24.29 ± 6.060
		標準誤差	1.470
		中央値	24.00
		最小値、最大値	13.4、36.2
		幾何平均値	23.57
3回目投与直前（2回目投与終了後24時間）	15	平均値 ± 標準偏差	25.46 ± 10.61
		標準誤差	2.740
		中央値	26.40
		最小値、最大値	7.34、43.7
		幾何平均値	23.08
3回目投与終了後72時間	13	平均値 ± 標準偏差	11.66 ± 9.787
		標準誤差	2.714
		中央値	7.240
		最小値、最大値	0.266、25.3
		幾何平均値	6.154

（CTD5.3.5.2-1 表 11-16 を改変)

図 2.7.2-1　血漿中イブプロフェン濃度の推移図



（CTD5.3.5.2-1 図 11-2 を引用)

2) 外国人未熟児 PDA

(1) 試験番号 FCR-00-01/CB88（資料番号 5.3.5.1-1）

無症候性の PDA（心臓超音波検査で確認）を伴う早産新生児（性別不問、出生時体重 500～1000 g、在胎期間 30 週以下、生後 72 時間未満）を対象として、イブプロフェン L-リシンが 3 回（1 回目にイブプロフェンとして 10 mg/kg、その 24 時間後、及び 48 時間後に各 5 mg/kg）、それぞれ 10～15 分かけて静脈内投与された。

血液サンプルは、中心動脈/静脈又は足踵部から 1 回目投与後 1 時間（±30 分）、1 回目投与後 24 時間（±1 時間、2 回目投与直前）、1 回目投与後 48 時間（±1 時間、3 回目投与直前）、及び 1 回目投与後 120 時間（±1 時間、3 回目投与後 72 時間）に、EDTA 処理マイクロ真空採血管に採取した。イブプロフェンの血漿中濃度は HPLC により測定した。イブプロフェンの血漿中濃度を表 2.7.2-6 に示した。

イブプロフェンの平均血漿中濃度±SD は、1 回目投与後 1、24、48 及び 120 時間においてそれぞれ 34.71±9.003、24.19±7.633、27.32±14.155、及び 13.24±11.495 µg/mL であった。

表 2.7.2-6　イブプロフェンの血漿中濃度（FCR-00-01/CB88 試験）

採血時間 （1 回目投与開始からの時間）	例数	血漿中濃度（µg/mL）			
		平均値±SD	中央値	最小値	最大値
1 時間	52	34.71±9.003	35.85	2.60	57.00
24 時間 [a]	52	24.19±7.633	24.70	4.40	37.80
48 時間 [b]	52	27.32±14.155	28.00	2.80	69.00
120 時間 [c]	42	13.24±11.495	11.50	1.00	57.50

a：2 回目投与直前

b：2 回目投与後 24 時間（3 回目投与直前）

c：3 回目投与後 72 時間

（CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 21:form 23 を改変）

(2) 試験番号 [redacted]（資料番号 5.3.3.5-1）

在胎期間 28 週未満の未熟児を対象として、イブプロフェンの 1 回目 10 mg/kg、その後 24 時間ごとに 2 回目 5 mg/kg 及び 3 回目 5 mg/kg を静脈内投与し、予防投与の場合には 3 回目の投与直後及び投与後 48 時間に、また治療投与の場合には 3 回目の投与直後及び投与後 24 時間にそれぞれイブプロフェンの S 体及び R 体の血漿中濃度が測定された。3 回目投与直後及び24時間又は48時間後のS体及びR体の血漿中濃度を表 2.7.2-7に示した。

3 回目投与直後の S 体の平均血漿中濃度（予防投与及び治療投与でそれぞれ 34.98 及び 32.5 µg/mL）は、R 体の平均血漿中濃度（予防投与及び治療投与でそれぞれ 7.51 及び 7.9 µg/mL）の約 4.5 倍であった。その後、S 体の割合は増加し、3 回目の予防投与後 48 時間における S 体の平均血漿中濃度は R 体より約 38 倍高く、また 3 回目の治療投与後 24 時間における S 体の平均血漿中濃度は R 体より約 115 倍高かった。

表 2.7.2-7　外国人未熟児にイブプロフェンの 1 回目 10 mg/kg、その後 24 時間ごとに 2 回目 5 mg/kg 及び 3 回目 5 mg/kg を静脈内投与した後のイブプロフェンの S 体及び R 体の血漿中濃度

投与目的	採血時間	要約統計量	S 体（μg/mL）	R 体（μg/mL）
予防投与	3 回目投与直後	例数 平均値 SD	46 34.98 14.62	46 7.51 8.59
	3 回目投与 48 時間後	例数 平均値 SD	42 17.86 12.20	43 0.47 1.14
治療投与	3 回目投与直後	例数 平均値 SD	6 32.5 10.6	6 7.9 6.2
	3 回目投与 24 時間後	例数 平均値 SD	5 34.4 13.5	4 0.3 0.2

（CTD5.3.3.5-1 Table 2 を改変）

イブプロフェンの 3 回目 5 mg/kg を予防目的で投与した後のモデル解析による S 体及び R 体の在胎期間別の CL 及び $T_{1/2}$ を表 2.7.2-8 に示した。

在胎期間の長さに伴い S 体、R 体ともに CL は増加し、$T_{1/2}$ は減少した。

表 2.7.2-8　外国人未熟児にイブプロフェンの 1 回目 10 mg/kg、その後 24 時間ごとに 2 回目 5 mg/kg 及び 3 回目 5 mg/kg を予防目的で静脈内投与した後のイブプロフェンの S 体及び R 体の在胎期間別の CL 及び $T_{1/2}$

イブプロフェン	パラメータ	在胎期間		
		25 週	26.6 週	28 週
S 体	CL（mL/h） $T_{1/2}$（h）	2.99 42.4	4.98 25.5	7.77 16.3
R 体	CL（mL/h） $T_{1/2}$（h）	10.73 11.8	12.72 10.0	15.51 8.2

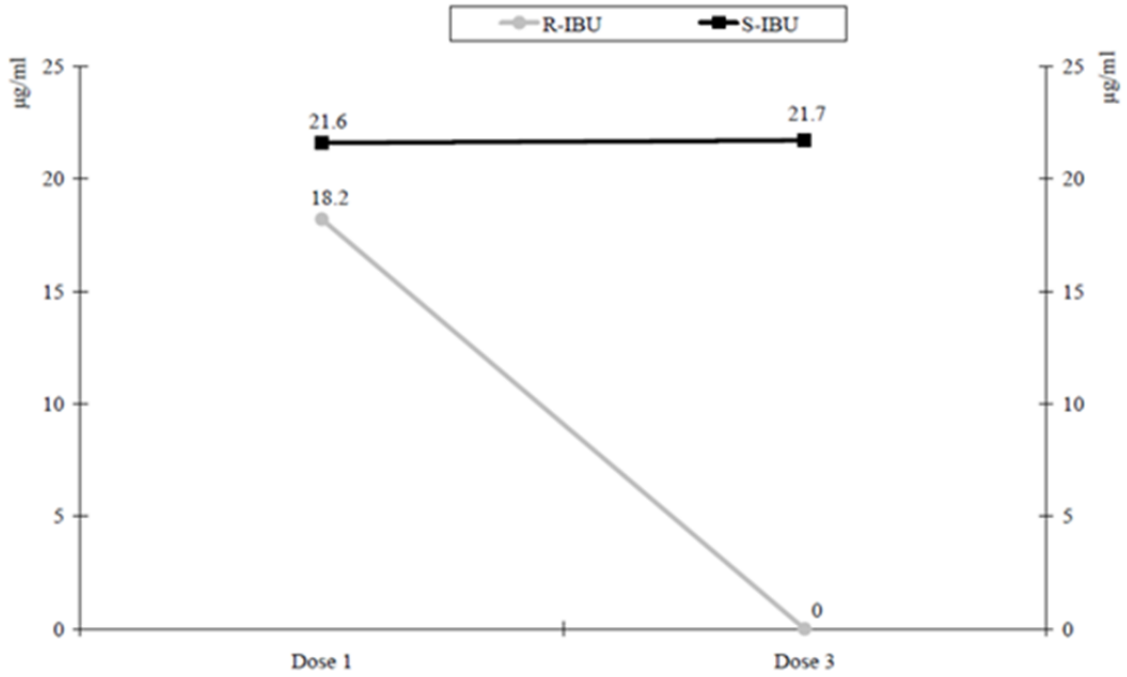
（CTD5.3.3.5-1 Table 4 を改変）

(3) 試験番号 [redacted]（資料番号 5.3.4.2-1）

在胎期間 28 週未満の PDA を伴う未熟児 15 例に、イブプロフェンの 1 回目 10 mg/kg、その後 24 時間ごとに 2 回目 5 mg/kg 及び 3 回目 5 mg/kg がそれぞれ 15 分かけて静脈内投与され、1 回目 10 mg/kg 投与後 5 分及び 3 回目 5 mg/kg 投与後 24 時間にイブプロフェンの R 体及び S 体の血漿中濃度が測定された。イブプロフェンの R 体及び S 体の血漿中濃度（中央値）推移を図 2.7.2-2 に示した。

R 体から S 体への変換は速く、R 体の $T_{1/2}$ が短いため、1 回目投与後 5 分及び 3 回目投与後 24 時間の R 体の血漿中濃度（中央値）はそれぞれ 18.2 µg/mL 及び 0 µg/mL であったのに対し、S 体ではそれぞれ 21.6 µg/mL 及び 21.7 µg/mL であった。

図 2.7.2-2　外国人の PDA を伴う未熟児にイブプロフェンの 1 回目 10 mg/kg 静脈内投与後 5 分及び 3 回目 5 mg/kg 静脈内投与後 24 時間における
イブプロフェンの R 体及び S 体の血漿中濃度（中央値）推移



Dose 1：1 回目投与後 5 分、Dose 3：3 回目投与後 24 時間
（CTD5.3.4.2-1 Figure 5 を引用）

(4) 試験番号 [redacted] （資料番号 5.3.4.2-2）

在胎期間 32 週未満の PDA を伴う未熟児 34 例に、イブプロフェンの 1 回目 10 mg/kg、その後 24 時間ごとに 2 回目 5 mg/kg 及び 3 回目 5 mg/kg がそれぞれ 15 分かけて静脈内投与され、イブプロフェン 10 mg/kg の 1 回目投与後 45～60 分、6（±1）時間、20～24 時間（2 回目の 5 mg/kg 投与直前）、24 時間+（45～60 分）（2 回目 5 mg/kg 投与後 45～60 分）及び 68～72 時間（3 回目の 5 mg/kg 投与後 24 時間）にイブプロフェンの S 体及び R 体の血漿中濃度が測定された。イブプロフェンの R 体及び S 体の血漿中濃度を表 2.7.2-9 に、PPK モデル解析による薬物動態パラメータを表 2.7.2-10 に示した。

1 回目投与後 45～60 分及び 20～24 時間における S 体の血漿中濃度は、それぞれ 2 回目投与後 45～60 分及び 3 回目投与後 20～24 時間の血漿中濃度と類似していた。

S 体及び R 体の C_{max} はそれぞれ 40.7 μg/mL 及び 27.0 μg/mL であり、S 体の AUC は R 体の約 27 倍であった。S 体の $T_{1/2}$、CL 及び分布容積（Vd）はそれぞれ 35.2 時間、3.8 mL/h/kg 及び 154 mL/kg、また R 体ではそれぞれ 1.6 時間、86 mL/h/kg 及び 194 mL/kg であった。

表 2.7.2-9　外国人の PDA を伴う未熟児にイブプロフェンを静脈内投与したときの平均血漿中濃度

	血漿中濃度（μg/mL）	
	R 体	S 体
1 回目投与後 45～60 分	22.2(10.40)	34.6(12.09)
1 回目投与後 6 時間（±1 時間）	2.4(1.56)	30.4(8.47)
1 回目投与後 20～24 時間	0.3(0.15)	24.0(8.50)
1 回目投与後 24 時間+（45～60 分）（2 回目投与後 45～60 分）	9.3(3.84)	39.8(11.48)
1 回目投与後 68～72 時間（3 回目投与後 20～24 時間）	0.3(0.13)	23.4(10.46)

平均値（SD）（N=34）

（CTD5.3.4.2-2 Table 14.2.2-2 及び Table 14.2.2-3 を改変）

表 2.7.2-10　外国人の PDA を伴う未熟児にイブプロフェンを静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

イブプロフェン	要約統計量	Vd（mL/kg）	CL（mL/h/kg）	$T_{1/2\beta}$（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC [a]（μg･h/mL）
S 体	平均値	154	3.8	35.2	40.7	868.9
	SD	35	2.8	14.7	9.2	341.9
R 体	平均値	194	86.0	1.6	27.0	32.5
	SD	58	26.8	0.3	10.0	12.2

（N = 33）

a：5 mg/kg 投与時の AUC

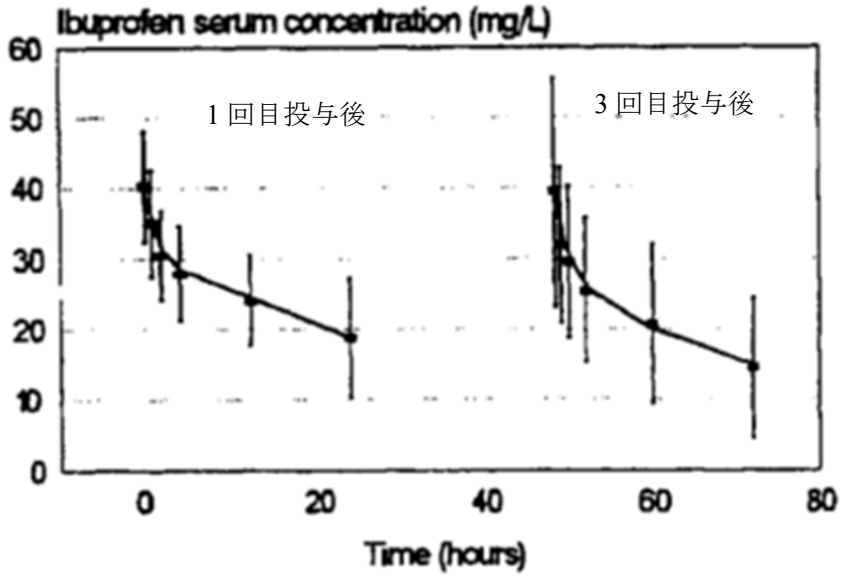
(CTD5.3.4.2-2 Table 12.4.2-2 を改変)

(5) Van Overmeire ら、2001[4)]

PDA を有する生後 3 日目の極低出生体重児 27 例を対象として、イブプロフェン 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 5 mg/kg を 2 回（2 回目、3 回目）、それぞれ 15 分かけて静脈内投与したときのイブプロフェンの薬物動態について検討された。採血は、1 回目及び 3 回目の投与前、投与後 0.5、1、2、4、12、24 時間に行われた。1 回目及び 3 回目投与後のイブプロフェンの血漿中濃度推移を図 2.7.2-3 に、モデル解析による薬物動態パラメータを表 2.7.2-11 に示した。

3 回目投与後のセントラルコンパートメントの分布容積（Vd_c）及び AUC は 1 回目に比し有意に減少した。動脈管が閉鎖した症例の Vd_c の減少は顕著であった。$T_{1/2\beta}$ 及び CL について、有意な変化は認められなかった。

図 2.7.2-3　外国人の PDA を有する極低出生体重児にイブプロフェン リシンを静脈内投与したときの血漿中濃度推移



（参考文献 4* Fig. 1 から引用）

表 2.7.2-11　外国人の PDA を有する極低出生体重児にイブプロフェン リシンを静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与	C_{max} (μg/mL)	AUC (μg･h/mL)	Vd_c (L/kg)	Vd_{ss}[a] (L/kg)	$T_{1/2\beta}$ (h)	CL (mL/h /kg)	Ccr[b] (mL/min)
1 回目投与（平均値±SD）	43.5±11.2	524±156	0.244±0.084	0.357±0.121	43.1±26.1	9.49±6.82	14.0±5.7
3 回目投与（平均値±SD）	42.4±22.3	447±142	0.171±0.077	0.349±0.152	26.8±23.6	10.8±6.52	12.4±4.4

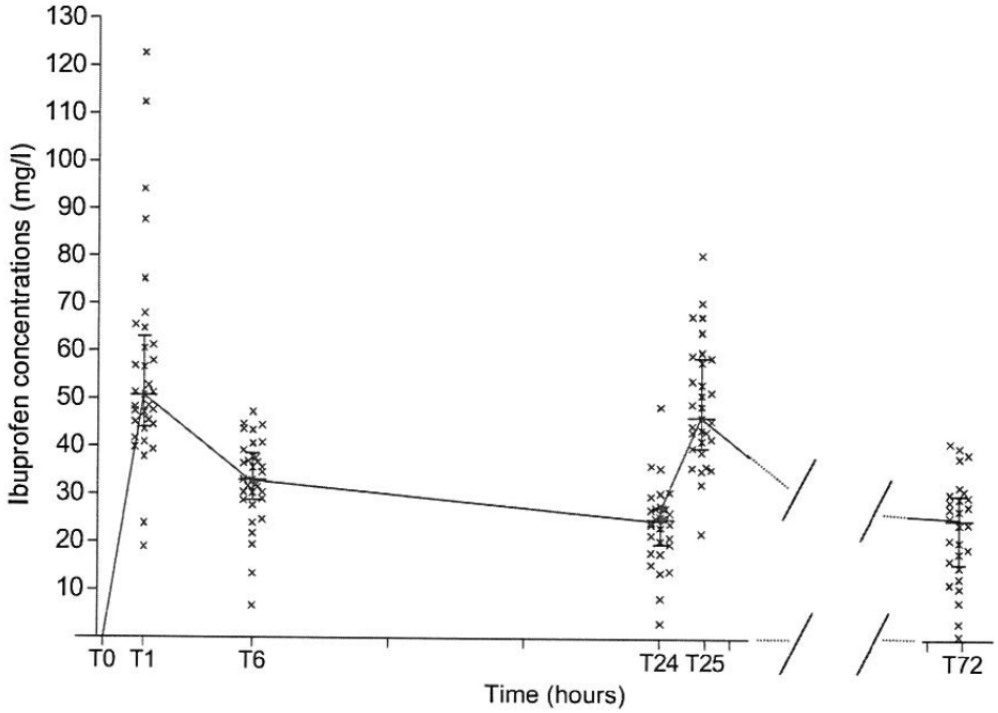
（N=13）
a：定常状態での分布容積
b：クレアチニンクリアランス
（参考文献 4 Table IIA, IIB を改変）

(6) Desfrere ら、2012[5)]

在胎期間 32 週未満、生後 12-72 時間の PDA を伴う未熟児 34 例に、イブプロフェンの 10 mg/kg、5 mg/kg 及び 5 mg/kg がそれぞれ 24 時間ごとに 15 分かけて 3 回静脈内投与され、1 回目投与前（T0）、1 回目投与後 1 時間（T1）、6 時間（T6）、2 回目投与前（T24）、2 回目投与後 1 時間（T25）及び 3 回目投与後 24 時間（T72）にイブプロフェンの血漿中濃度が測定された。イブプロフェンの血漿中濃度推移を図 2.7.2-4 に示した。

イブプロフェンの血漿中濃度（中央値）は、T1 で 50.1 μg/mL、T6 で 33.3 μg/mL、T24 で 25.1 μg/mL、T25 で 46.4 μg/mL、T72 で 25.0 μg/mL であった。

図 2.7.2-4　外国人の PDA 未熟児にイブプロフェンを静脈内投与したときの血漿中濃度推移



時間（Tn）：1 回目投与からの経過時間、×：個々のイブプロフェン濃度（S 体+R 体）、
実線/T-bar：中央値/四分位値
（参考文献 5* Figure 2 から引用）

2.7.2.2.2.3　母集団薬物動態

1) FCR-00-01/CB88 試験（資料番号 5.3.3.5-2）

無症候性 PDA（心臓超音波検査で確認）を伴う早産新生児（性別不問、出生時体重 500～1000 g、在胎期間 30 週まで、生後 72 時間未満）を対象として、イブプロフェン L-リシンが 3 回（1 回目にイブプロフェンとして 10 mg/kg、その 24 時間後及び 48 時間後に各 5 mg/kg）、それぞれ 10～15 分かけて静脈内投与された。

血液サンプルは、中心動脈/静脈又は足踵部から 1 回目投与後 1 時間（±30 分）、1 回目投与後 24 時間（±1 時間、2 回目投与直前）、1 回目投与後 48 時間（±1 時間、3 回目投与直前）、及び 1 回目投与後 120 時間（±1 時間、3 回目投与後 72 時間）に、EDTA 処理マイクロ真空

採血管に採取した。イブプロフェンの血漿中濃度は HPLC により測定し、NONMEN プログラムを用いて PPK 解析を実施した。

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クリアランス（CL）及び分布容積（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。CL 及び Vd の個人差変動はそれぞれ 60 %、14%であった。

2) [redacted], [redacted], [redacted] 試験（資料番号 5.3.3.5-3）

海外における未熟児を対象とした [redacted]（61 例：資料番号 5.3.3.5-1）、[redacted]（14 例：資料番号 5.3.4.2-1）及び [redacted]（33 例：資料番号 5.3.4.2-2）の 3 試験のデータを併合（合計測定数 319）し、NONMEN プログラムによる PPK 解析が実施された。薬物動態解析に組入れられた未熟児 108 例の患者背景を表 2.7.2-12 に示した。

表 2.7.2-12　薬物動態解析に組入れられた未熟児の患者背景

背景因子	中央値	最小値、最大値
体重（kg）	0.880	0.300、1.700
在胎期間（週）	26.9	24.0、30.7
性別（男／女）	60／48	－
イブプロフェン 1 回目投与時の出生後日数（日）	1	0、8

（N=108）

（CTD5.3.3.5-3 Table 1 を改変）

イブプロフェンの 1 回目 10 mg/kg 静脈内投与後、24 時間ごとに 2 回目 5 mg/kg 及び 3 回目 5 mg/kg を静脈内投与したときの出生後日数別のイブプロフェン S 体及び R 体の最終モデルから得られた平均薬物動態パラメータを表 2.7.2-13 に、平均血漿中濃度推移を図 2.7.2-5 に示した。

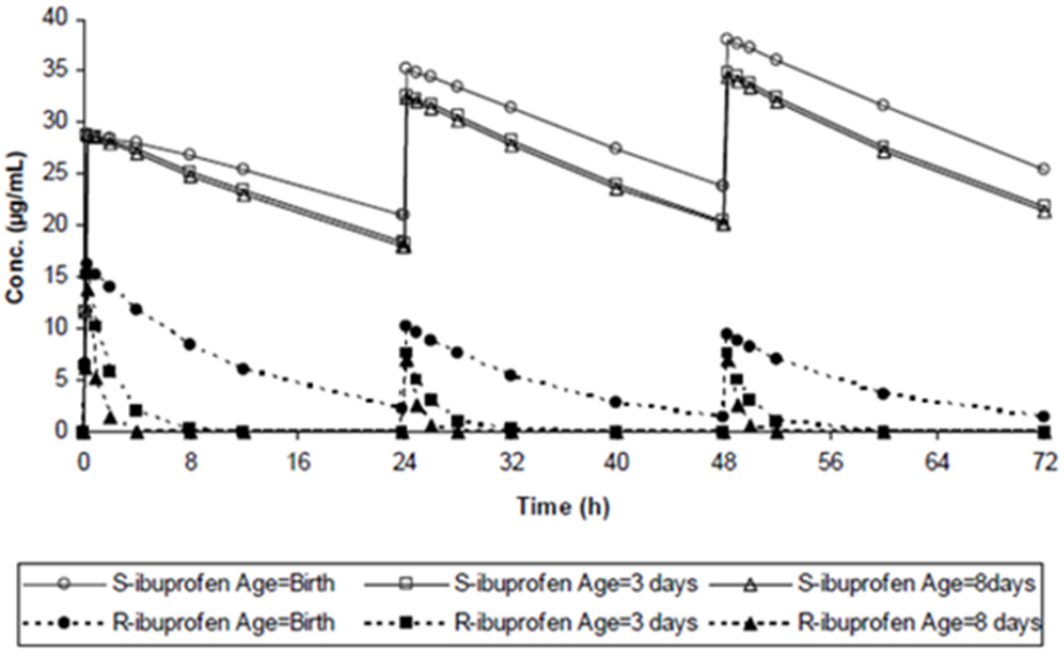
S 体の薬物動態パラメータは出生後日数に伴う大きな変化は認められなかった。一方、R 体の CL は出生後日数に伴い増加し、出生後日数による顕著な影響が認められた。

表 2.7.2-13　未熟児にイブプロフェンを静脈内投与したときの出生後日数別のイブプロフェンの S 体及び R 体の平均薬物動態パラメータ

イブプロフェン	薬物動態パラメータ	出生後日数		
		0 日 [b]	3 日	8 日
S 体	CL（mL/h/kg）	3.5	3.5	3.5
	AUC（h･μg/mL）[a]	835	734	723
	$T_{1/2}$（h）	34.3	34.3	34.3
R 体	CL（mL/h/kg）	25.5	167.8	405.0
	AUC（h･μg/mL）[a]	98	15	6
	$T_{1/2}$（h）	8.3	1.3	0.5

a：イブプロフェンの投与量 5mg/kg に相当
b：出生日（0 日）の Vd（S 体：173 mL/kg、R 体：306 mL/kg）
（CTD5.3.3.5-3 Table 3 を改変）

図 2.7.2-5　未熟児にイブプロフェンを静脈内投与したときの出生後日数別のイブプロフェンの S 体及び R 体の平均血漿中濃度



（CTD5.3.3.5-3 Figure 4 から引用）

3) Hirt ら、2008[6)]

在胎期間 25-34 週（中央値 28 週）、出生後日齢 14-262 時間（中央値 69 週）の低出生体重児 PDA 患者 66 例に、イブプロフェン リシンが 24 時間間隔で 3 回（イブプロフェンとして 1 回目に 10 mg/kg、2 回目及び 3 回目に各 5 mg/kg）、それぞれ 15 分かけて静脈内投与された。血液サンプルは、イブプロフェンの静脈内投与後、1 日目、2 日目及び 3 日目に動脈ラインから採取された。イブプロフェンの血漿中濃度データは NONMEN プログラムによる PPK 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おける母集団薬物動態パラメータの平均推定値は、CL が 9.49 mL/h、Vd が 375 mL であった。CL は出生後日齢（1～8 日）にともなって有意に増加した。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。

2.7.2.2.2.4 薬物相互作用

1) Allegaert ら、2004[7)]

在胎期間 31 週未満、生後 3 日以内の未熟児 73 例を対象に、無作為化二重盲検法によりイブプロフェン リシンがアミカシンの体内動態に及ぼす影響について検討された。アミカシンは在胎期間 30 週未満では 20 mg/kg を 36 時間間隔で、また在胎期間 30 週以上では 20 mg/kg を 24 時間間隔で 20 分かけて静脈内投与された。生後 6 時間以内にアミカシンと共にイブプロフェン リシンの 10 mg/kg（イブプロフェンとして、以下同様）又はプラセボが 15 分かけて静脈内投与され、以後イブプロフェン リシンの 5 mg/kg 又はプラセボが 24 時間間隔で 2 回静脈内投与された。採血はアミカシンの 2 回目投与前及び 2 回目投与終了後 40 分に行われ、得られた血漿中濃度は 1-コンパートメントモデルにより解析された。イブプロフェン リシン及びプラセボをアミカシンと併用投与したときのアミカシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-14 に示した。

アミカシンの Vd は両群間に有意差は認められなかったが、$T_{1/2}$ はイブプロフェン リシン併用群が有意に長く、また CL はイブプロフェン リシン併用群が有意に低値であった。臨床所見（Apgar スコア）については両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.2-14 イブプロフェン リシン併用群及びプラセボ併用群におけるアミカシンの薬物動態パラメータ

薬剤	イブプロフェン リシン（N=34）	プラセボ（N=39）	P 値（U-test）
2 回目の投与終了後 40 分血漿中濃度（μg/mL）	46.7 (89-24.5)	40.9 (88.1-10.4)	NS
2 回目の投与直前血漿中濃度（μg/mL）	9.9 (19-3.5)	6.2 (19-1)	< 0.01
Vd（L/kg）	0.63 (0.27-3.1)	0.59 (0.19-1.24)	NS
$T_{1/2}$（h）	16.4 (7.8-92.1)	12.4 (6.7-60.3)	< 0.02
CL（mL/kg/min）	0.36 (0.14-0.84)	0.6 (0.03-2.6)	< 0.005

値：中央値（最小値-最大値）、NS：有意差なし

（参考文献 7 Table 1 を改変）

2.7.2.2.3 臨床薬力学

2.7.2.2.3.1 脳血液動態

1) Patel ら、2000[8)]

未熟児 33 例（イブプロフェン製剤 Pedea®投与 18 例、インドメタシン投与 15 例）を対象として、イブプロフェンの脳血液動態に及ぼす影響について、インドメタシン対照無作為化二重盲検比較試験により検討された。薬剤は表 2.7.2-15 に示す投与スケジュールに従って、それぞれ15分かけて静脈内投与された。薬剤の1回目投与前後における脳循環パラメータ（脳血流；CBF、脳血液量；CBV、脳酸素供給量；COD、動脈血二酸化炭素分圧；$PaCO_2$）の推移を図 2.7.2-6 に示した。

インドメタシン 1 回目投与前後の脳血流（CBF：mL･100 g^{-1}･min^{-1}）（平均値±SD）はそれぞれ 13.6±4.1、8.3±3.1 であり、有意な減少が認められたのに対し、イブプロフェンではそれぞれ 13.3±3.2、14.9±4.7 であり、有意な変化は認められなかった。また、インドメタシン 1 回目投与後の脳血液量（CBV：mL･100 g^{-1}）は有意な減少が認められたのに対し、イブプロフェンでは有意な変化は認められなかった。1 回目投与前後の CBV 変化量の中央値と四分位範囲はそれぞれインドメタシンが-0.4（-0.3～-0.6）、イブプロフェンが 0.0（0.1～-0.1）であり、両群間に有意差が認められた。脳酸素供給量（COD：mL･100 g^{-1}･min^{-1}）は、インドメタシンで有意な変化が認められたが、イブプロフェンでは有意な変化は認められなかった。

インドメタシンでは 1 回目投与 24 時間後においても CBF、CBV 及び COD の有意な減少が認められたが、48 時間後（生理食塩水）では有意な変化は認められなかった。イブプロフェンでは 1 回目投与 24 時間後、48 時間後ともに有意な変化は認められなかった。

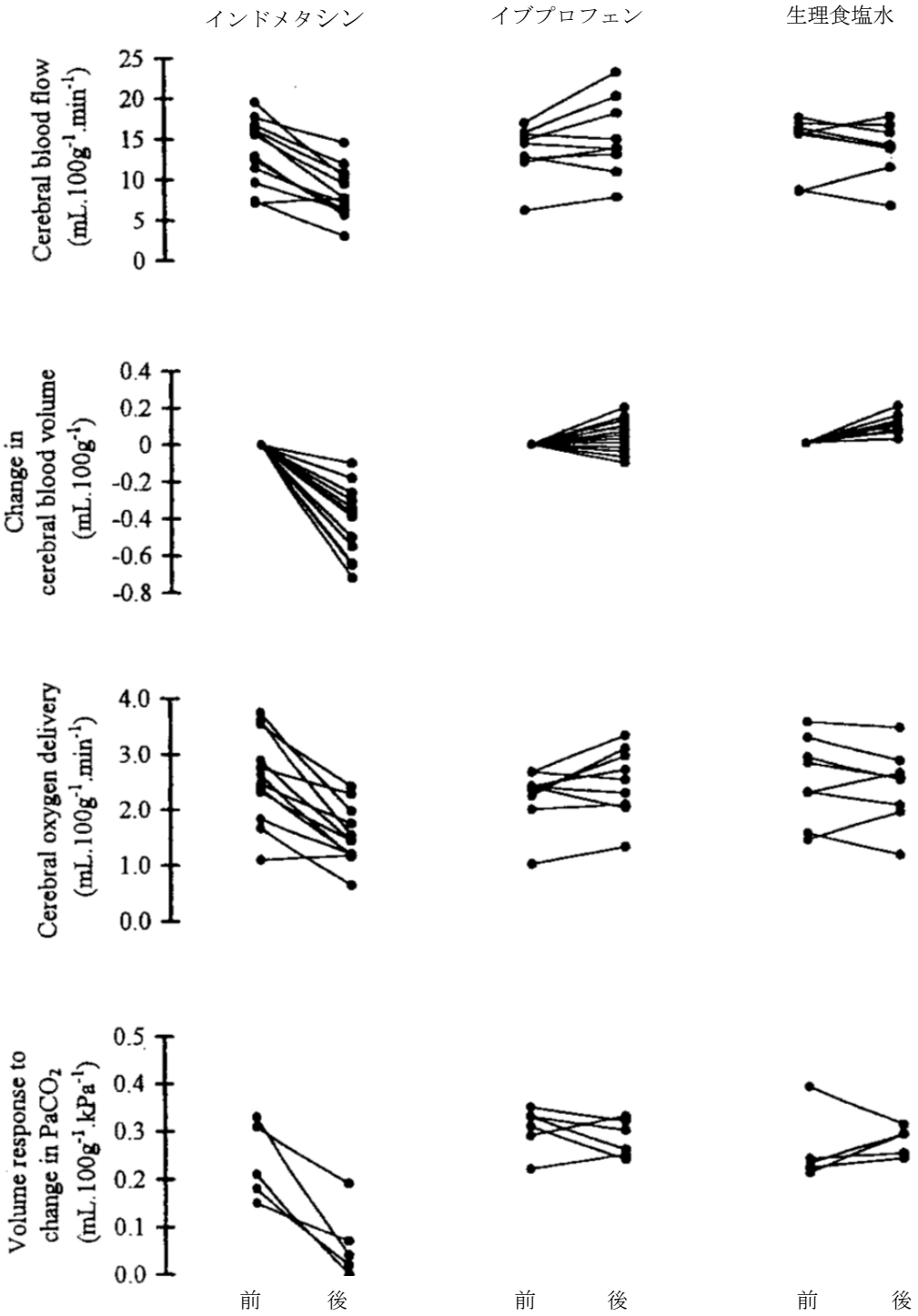
表 2.7.2-15　薬剤の投与スケジュール（静脈内投与）

薬剤	1 回目投与量	1 回目投与 12 時間後の投与量	1 回目投与 24 時間後の投与量	1 回目投与 48 時間後の投与量
インドメタシン（mg/kg）	0.20	0.20-0.25 [a]	0.20-0.25 [a]	生理食塩水
イブプロフェン（mg/kg）	10	生理食塩水	5	5

a：生後 2-7 日の未熟児には 0.20 mg/kg、8 日以上の未熟児には 0.25 mg/kg を投与

（参考文献 8 Table 1 を改変）

図 2.7.2-6　薬剤の 1 回目投与前後における脳循環パラメータの推移



（参考文献 8 Figure 1 から引用）

2) Mosca ら、1997[9)]

在胎期間 31 週未満の PDA を有する未熟児 16 例を対象として、イブプロフェン リシンとインドメタシンの脳血液量及び酸素化に及ぼす影響について比較検討された。イブプロフェン リシンの 10 mg/kg（イブプロフェンとして）（8 例）又はインドメタシンの 0.2 mg/kg（8 例）が無作為に割付けられ、それぞれ 1 分かけて静脈内投与された。イブプロフェン リシンとインドメタシンの脳血液量（CBV）及び酸化チトクロームオキシダーゼ濃度（$CytO_2$）に及ぼす影響について表 2.7.2-16 に示した。

インドメタシンの投与後に有意な CBV の減少（5 分後に最大値-320±171 μL/100 g）が認められ、また 8 例のうち 4 例で $CytO_2$ 濃度の低下が認められた（8 例での最大変化量は 60 分後に-0.68±0.98 μmol/L、有意差なし）。イブプロフェン リシンの投与では、CBV、$CytO_2$ 濃度ともに有意な減少は認められなかった。60 分後に CBV の有意な増加（+207±200 μL/100 g）が認められたが、動脈血圧及び二酸化炭素分圧に変化は認められなかった。

表 2.7.2-16　PDA を有する未熟児におけるイブプロフェン リシンとインドメタシンの脳血液量及び酸素化に及ぼす影響

パラメータ	時間	インドメタシン	イブプロフェン リシン	P 値（群間比較）
CBV 変化量（μL/100 g）	1 分	-197±104*	-110±78	P=0.022 [a]
	5 分	-320±171*	-139±177	
	15 分	-207±157*	-44±143	
	30 分	-164±225	-16±202	
	60 分	-62±318	+207±200*	
CBV 値 (mL/100 g)	投与前	2.4±0.4	2.7±0.3	NS [b]
	投与後	1.9±0.3*	3.1±0.4*	p<0.05 [b]
$CytO_2$ 変化量（μmol/L）	1 分	-0.36±1.32	+0.18±0.54	NS [a]
	5 分	-0.38±0.86	+0.26±1.02	
	15 分	-0.42±1.78	+0.36±1.26	
	30 分	-0.44±1.68	+0.41±2.12	
	60 分	-0.68±0.98	+0.92±2.20	

*：p<0.05（ベースラインとの比較：対応のある t 検定）、NS：有意差なし

a：反復測定分散分析、b：t 検定　　（参考文献 9 Table 1 を改変）

3) Mosca ら、1999[10)]

在胎期間 32 週未満の未熟児 14 例を対象として、イブプロフェン 10 mg/kg を 1 分かけて静脈内投与したときの動脈血二酸化炭素分圧に対する脳血液量反応性（CBVR）について検討された。個々の症例におけるイブプロフェン投与前後の CBVR を表 2.7.2-17 に示した。

イブプロフェンの投与により、CBVR に対する影響は認められなかった。

表 2.7.2-17　未熟児におけるイブプロフェンの脳血液量反応性に及ぼす影響

被験者 No.	在胎期間（週）	出生児体重（g）	出生後時間（h）	脳血液量反応性（μmol/L/kPa）	
				投与前	投与後
1	25	550	13	1.97	1.76
2	26	770	11	8.33	7.96
3	27	860	8	1.78	1.89
4	27	830	17	7.96	8.33
5	28	980	16	4.76	4.34
6	28	1020	23	2.14	2.02
7	29	1040	5	5.21	5.13
8	29	1320	9	2.05	2.21
9	29	1390	11	6.54	6.34
10	30	950	17	8.21	8.52
11	30	1435	15	3.54	3.12
12	30	1520	22	7.32	7.03
13	31	1450	7	8.54	8.34
14	31	1640	13	6.02	6.15

（参考文献 10Table を改変）

4) Romagnoli ら、2000[11)]

在胎期間 31 週未満の未熟児 17 例を対象として、イブプロフェン リシンを静脈内投与したときの脳及び腎血流速度に及ぼす影響について検討された。イブプロフェン リシンは 24 時間ごとに 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（イブプロフェンとして）がそれぞれ 20 分かけて静脈内投与された。脳及び腎の超音波検査は、投与前及び投与後 10、30、60 分に実施された。

心エコー検査で動脈管開存が認められない 4 例では、前大脳動脈及び腎動脈における血流速度に有意な変化は認められなかった。イブプロフェン リシンの投与前に左右短絡を有する動脈管開存が認められた 13 例では、前大脳動脈及び腎動脈血流速度ともに急速な増加が認められた。

以上より、イブプロフェン リシン投与後の血液動態学的な改善は、薬剤投与による動脈管閉鎖に起因するものであり、脳又は腎血流に対する直接作用ではないことが示された。

2.7.2.2.3.2　腸間膜血流

1) Pezzati ら、1999[12)]

在胎期間 33 週未満の PDA を有する未熟児 17 例を対象として、無作為化オープンラベル試験が実施され、イブプロフェンとインドメタシンの腸間膜血流速度に及ぼす影響について検討された。薬剤は無作為に割付けられ、イブプロフェン（9 例）は 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg が、インドメタシン（8 例）は 0.2 mg/kg、0.1 mg/kg、0.1 mg/kg がそれぞれ 24 時間ごとに 15 分かけて静脈内投与された。腸間膜動脈の超音波検査は、薬剤の投与前、投与後 30、60、120 分に実施された。

インドメタシンでは投与後 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。イブプロフェンでは投与後 30 分で血流速度に変化は認められず、投与後 120 分まで増加した（収縮期の最大速度を除く）。腸間膜血流速度の変化はイブプロフェンとイン

ドメタシンとの間に有意差が認められた。

2.7.2.2.3.3 腎血流

1) Pezzati ら、1999[12)]

在胎期間 33 週未満の PDA を有する未熟児 17 例を対象として、無作為化オープンラベル試験が実施され、イブプロフェンとインドメタシンの腎動脈流速度に及ぼす影響について検討された。薬剤は無作為に割付けられ、イブプロフェン（9 例）は 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg が、インドメタシン（8 例）は 0.2 mg/kg、0.1 mg/kg、0.1 mg/kg がそれぞれ 24 時間ごとに 15 分かけて静脈内投与された。腎動脈の超音波検査は、薬剤の投与前、投与後 30、60、120 分に実施された。

インドメタシンでは投与後 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。イブプロフェンでは投与後 30 分で血流速度に変化は認められず、投与後 120 分まで増加した。腎動脈流速度の変化はイブプロフェンとインドメタシンとの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認められず、両薬剤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、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。イブプロフェンでは投与後 1 日目のみに有意な減少がみられた。投与後 2 日目及び 3 日目の尿量では両薬剤群間に有意差が認められた。

2.7.2.2.3.4 肺血管抵抗

1) [redacted] 試験（資料番号 5.3.4.2-1）

在胎期間 28 週未満、生後 24-72 時間の未熟児 15 例を対象に、イブプロフェンの 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg をそれぞれ 24 時間ごとに 15 分かけて静脈内投与し、イブプロフェンの肺高血圧症を誘発する可能性について検討された。肺血管抵抗（PVR）は、主肺動脈の平均流速、収縮期肺動脈圧推定値（右心室流出路の閉鎖がない場合、右心室収縮期血圧“RSVP”に相当）及び卵円孔開存（PFO）の平均流速度と最大流速度（V_{mean}PFO と V_{max}PFO）を測定して評価された。三尖弁閉鎖不全の最大流速度（V_{max}TI）も RSVP を推定するために評価された。肺血管パラメータを表 2.7.2-18 に示した。

肺動脈弁ー流速度時間積分（PV-VTI）流曲線の形は、心エコーによる反復評価期間中、不変のままであり、また、いかなる時点においても肺高血圧症を疑う所見は認められなかった。治療期間中、有意に変化した評価パラメータはなかった。イブプロフェンの 3 回投与後 24 時間における V_{mean}PA、V_{mean}PFO 及び V_{max}PFO のベースラインから変化量（平均値）はそれぞれ 3.5（P=0.804）、-1.2（P=0.266）、0.2（P=1.00）cm/s であり、イブプロフェン投与後に増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.2-18　心エコーによる血管パラメータの評価（[redacted]）

パラメータ	平均値±SD（最小値–最大値）		P 値
	ベースライン	3 回目投与後 24 時間	
PFO の V_{max}（cm/s）	39.2±12.12 （26.5-63.6）	39.4±14.46 （20.1-69.8）	1.000
PFO の V_{mean}（cm/s）	24.7±8.06 （14.4-46.1）	23.5±5.62 （15.6-36.1）	0.266
PA の V_{mean}（cm/s）	47.2±15.8 （31.2-86.9）	50.7±22.48 （30.9-120.0）	0.804
SaO_2 pre-ductal（%）	90.9±5.74 （77.0-98.0）	88.8±5.45 （80.0-96.0）	0.173
SaO_2 post-ductal（%）	89.9±5.66 （75.0-99.0）	89.9±5.49 （73.0–96.0）	0.816
収縮期血圧（mmHg）	49.3±11.58 （33.0-70.0）	48.3±9.12 （29.0-63.0）	0.729
V_{max}-TI（cm/s）	193.2±120.66（N=8） （2.4-310.0）	230.0（N=1）	-
RSVP 推定値（mmHg）	32.1±6.27（N=8） （23.0-43.0）	26.0（N=1）	-

注）P 値：Wilcoxon 符号順位検定、PFO：卵円孔開存、V：流速度、PA：肺動脈、
SaO_2：動脈血酸素飽和度、V_{max}-TI：三尖弁閉鎖不全の最大流速度、RSVP：右心室収縮期圧
（上の項目から順に CTD5.3.4.2-1 の Table 13-04, 13-03, 13-01, 25-02, 25-01, 24-02, 13-06, 13-02 を改変）

2.7.2.2.3.5　血小板機能

1) Sheffield ら、2009[13)]

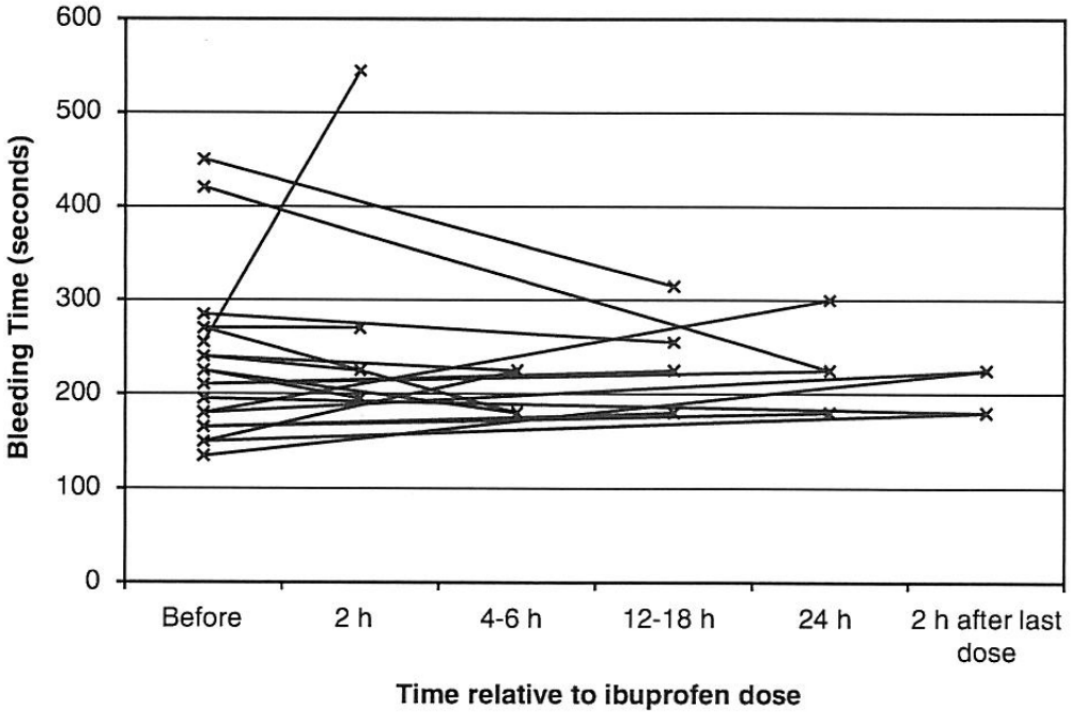
在胎期間 23-40 週、出生時体重 511-2566 g の未熟児 PDA（20 例）を対象として、生後 72 時間（中央値）（範囲 18-363 時間）にイブプロフェン リシンの 1 回目 10mg/kg、その後 24 時間ごとに 2 回目 5 mg/kg、3 回目 5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）を静脈内投与し、血小板機能に及ぼす影響について検討された。テンプレート法による出血時間及び PFA-100 検査は、1 回目のイブプロフェン リシン投与前 1 時間以内及び投与後に実施され、4 例／グループでそれぞれ 1 回目投与後 2 時間、4-6 時間、12-18 時間又は 24 時間、又は 3 回目投与後 2 時間に実施された。出血時間及び PFA-100 時間の推移を図 2.7.2-7、図 2.7.2-8 に示した。

投与前の出血時間は 135-450 秒であったが、投与後 2 時間に 1 例で 545 秒の延長がみられた。他の 19 例では投与前後で大きな違いはなく、有意差は認められなかった。

投与前の PFA-100 時間は 52-300 秒であり、投与後に有意な延長（P=0.019）が認められた（中央値で投与前 164 秒、投与後 237 秒）。

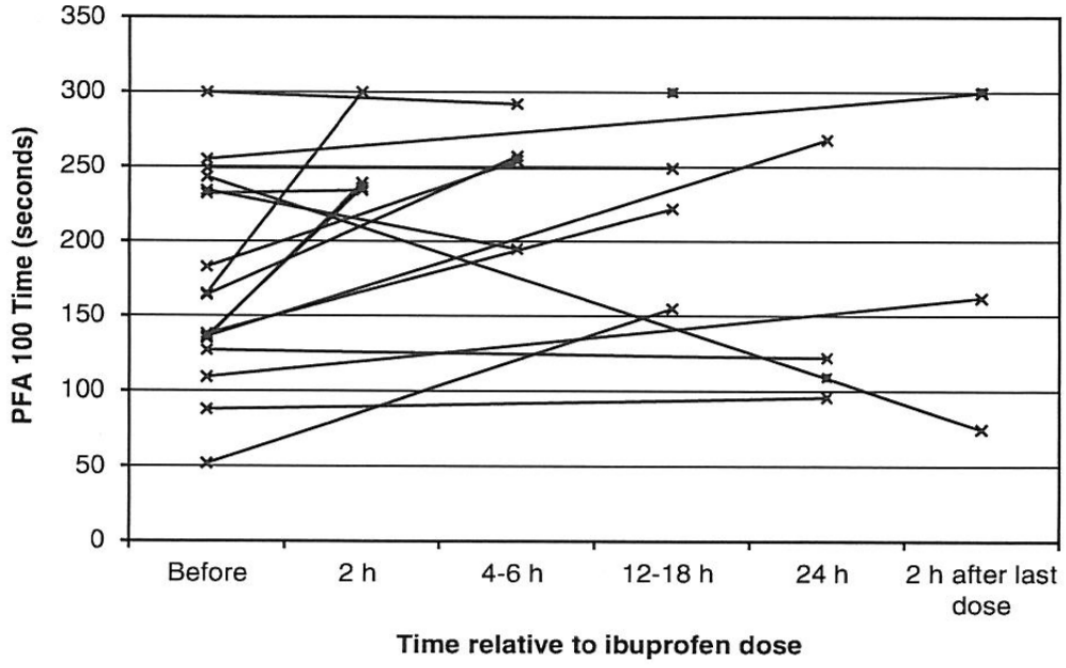
出血時間と PFA-100 時間との相関は低かった（R^2=0.212、P=0.576）。

図 2.7.2-7　PDA を伴う未熟児にイブプロフェン リシンを静脈内投与したときの出血時間の推移



（参考文献 13 Figure 1 から引用）

図 2.7.2-8　PDA を伴う未熟児にイブプロフェン リシンを静脈内投与したときの PFA-100 時間の推移



（参考文献 13 Figure 2 から引用）

2.7.2.2.3.6 アルブミンービリルビン結合能

1) [redacted] 試験（資料番号 5.3.4.2-2）

在胎期間 32 週未満の未熟児 34 例を対象として、イブプロフェンの 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、非結合非抱合ビリルビンに及ぼす影響について検討された。イブプロフェンのアルブミンービリルビン結合能に及ぼす影響を表 2.7.2-19 に示した。

イブプロフェン投与後、アルブミンービリルビン結合能に変化は認められず、有意なビリルビン置換は誘発されなかった。未熟児の総ビリルビン値はいずれも 10 mg/dL 未満であった。

表 2.7.2-19 イブプロフェンのアルブミンービリルビン結合能に及ぼす影響（[redacted]）

1 回目投与後時間	総ビリルビン（mg/dL）	非結合ビリルビン（mg/dL）	イブプロフェン S 体濃度（mg/dL）	イブプロフェン R 体濃度（mg/dL）
ベースライン	6.0（1.61）	1.9（2.17）	―	―
45-60 分	6.0（1.50）	1.8（1.61）	34.6（12.09）	22.2（10.40）
6（±1）時間	5.8（1.90）	1.5（1.14）	30.4（8.47）	2.4（1.56）
20-24 時間	5.9（1.99）	1.7（1.81）	24.0（8.50）	0.3（0.15）
24 時間+（45-60）分	5.7（1.87）	1.7（2.07）	39.8（11.48）	9.3（3.84）
68-72 時間	5.8（2.19）	1.5（1.74）	23.4（10.46）	0.3（0.13）

各値：平均値（SD）

（CTD5.3.4.2-2 Table 14.2.2-1, 14.2.2-2, 14.2.2-3, 14.2.2-4 を改変）

2) 参考文献

Amin ら、2011[14]は、在胎期間 30 週未満の未熟児を対象として、イブプロフェン リシン（イブプロフェンとして 10 mg/kg、5 mg/kg 及び 5 mg/kg をそれぞれ 24 時間間隔で 3 回）を静脈内投与したときのビリルビンーアルブミン結合親和性に及ぼす影響について検討しており、投与前の総ビリルビンは投与後に比し高値であったが、非結合ビリルビン及び結合定数は投与前後で大きな変化は認められなかったことを報告している。

また、Desfrere ら、2012[5]は、在胎期間 32 週未満、生後 12-72 時間の未熟児 PDA を対象として、イブプロフェンの 10 mg/kg、5 mg/kg 及び 5 mg/kg をそれぞれ 24 時間間隔で 3 回静脈内投与したときのビリルビンーアルブミン結合に及ぼす影響について検討しており、イブプロフェン投与後、症状並びに総ビリルビン、非結合ビリルビン及び結合定数に変化は認められなかったことを報告している（表 2.7.2-20）。

表 2.7.2-20　未熟児 PDA にイブプロフェンを静脈内投与したときの血液 pH、総ビリルビン、非結合ビリルビン及び結合定数の推移

時間 （Tn：1 回目投与からの経過時間）	血中 pH	総ビリルビン （mg/dL）	非結合ビリルビン （μg/dL）	結合定数 （$L \cdot \mu mol^{-1}$）
投与前　（T0）	7.24±0.06	6.0±1.6	1.9±2.2	14.1±5.8
1 回目投与後 1 時間　（T1）	7.25±0.05	6.0±1.5	1.8±1.6	14.3±6.9
1 回目投与後 6 時間　（T6）	7.27±0.08	5.8±1.9	1.5±1.1	14.9±7.1
1 回目投与後 24 時間（T24）	7.27±0.07	5.9±2.0	1.7±1.8	15.7±10.2
2 回目投与後 1 時間　（T25）	7.26±0.06	5.7±1.9	1.7±2.1	14.4±8.9
3 回目投与後 24 時間（T72）	7.25±0.06	5.8±2.2	1.5±1.7	17.2±10.1

各値：平均値±SD
（参考文献 5 Table II を改変）

2.7.2.2.3.7　プロスタノイド濃度

1) FCR-00-01/CB88 試験（資料番号 5.3.5.1-1）

在胎期間 30 週以下の未熟児 PDA を対象として、イブプロフェン L-リシン又はプラセボの投与前、1 回目静脈内投与 1 時間後（±30 分）及び 3 回目投与 1 時間（±1 時間）後に血漿中プロスタノイド濃度が測定された。イブプロフェン L-リシンの 1 回目投与量（イブプロフェンとして）は 10 mg/kg、3 回目の投与量は 5 mg/kg であり、それぞれ 10-15 分かけて静脈内投与された。血漿中プロスタノイド濃度を表 2.7.2-21 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 6-ケトプロスタグランジン $F_{1\alpha}$（6-keto $PGF_{1\alpha}$）濃度、血漿中プロスタグランジン E_2（PGE_2）濃度及び血漿中プロスタグランジン $F_{2\alpha}$（$PGF_{2\alpha}$）濃度は、1 回目投与前、1 回目投与後 1 時間及び 3 回目投与後 1 時間のいずれの時点においても類似していた。プラセボ群における血漿中トロボキサン B_2（TxB_2）濃度はイブプロフェン L-リシン群に比し高値であったが、プラセボ群には投与前から 10,000 pg/mL 超の高値を示す未熟児が 12 例含まれていた。

表 2.7.2-21　イブプロフェン L-リシンの血漿中プロスタノイド濃度に及ぼす影響

薬剤	測定時期	6-ketoPGF$_{1\alpha}$（pg/mL）		PGE$_2$ 値×2（pg/mL）		PGF$_{2\alpha}$（pg/mL）		TxB$_2$ 値×2（pg/mL）	
		N	平均値（SE）	N	平均値（SE）	N	平均値（SE）	N	平均値（SE）
イブプロフェン L-リシン	投与前	31	8286.77（1426.40）	30	3861.54（773.13）	31	1450.42（201.90）	31	2260.11（278.71）
	1 回目投与後 1 時間	32	8882.87（1857.96）	32	3922.44（733.38）	32	1477.75（211.67）	32	2411.20（313.35）
	3 回目投与後 1 時間	33	7576.67（1301.77）	33	3728.60（571.29）	33	1254.59（181.94）	33	1813.64（199.39）
プラセボ	投与前	37	9412.68（1107.56）	37	3666.07（606.73）	37	2457.82（333.11）	37	19468.05（9498.22）
	1 回目投与後 1 時間	37	9730.69（1245.32）	37	3561.48（583.46）	37	2380.03（319.49）	37	19037.49（9542.48）
	3 回目投与後 1 時間	34	8145.38（1262.74）	34	4261.54（677.59）	34	2158.27（327.54）	34	13287.60（4528.86）

SE：標準誤差

（CTD5.3.5.1-1 Table 23 を改変）

なお、Antonucci ら [15]は、血液動態学的に重大な PDA を有する出生後 48-72 時間の未熟児を対象に、イブプロフェン リシンを 24 時間間隔で 1 回目 10 mg/kg（イブプロフェンとして）、2 回目 5 mg/kg、3 回目 5 mg/kg 静脈内投与したときの尿中 PGE$_2$ に及ぼす影響について、PDA を有さない未熟児（対照群）と比較検討している。その結果、イブプロフェン リシン投与群の尿中 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ことを報告している。

2.7.2.2.3.8　動脈管閉鎖とイブプロフェン血漿中濃度との関係

1)Desfrere ら、2005[16)]

在胎期間 24～29 週、出生後 72～120 時間の PDA を有する未熟児 40 例（在胎期間 27 週以上 20 例及び 27 週未満 20 例）を対象とし、連続再評価法（ベイズ逐次計画）を用いて二重盲検用量設定試験が実施された。イブプロフェンは 1 回目 5、10、15 及び 20 mg/kg のいずれかの用量が、また、その 24 時間後及び 48 時間後に 1 回目投与量の半量（2.5、5、7.5 及び 10 mg/kg）がそれぞれ 15 分かけて静脈内投与された。1 回目投与後 5 分及び 72 時間（3 回目の投与後 24 時間）に採血し、イブプロフェンの血漿中濃度が測定され（2 回とも採血できた症例 28 例、いずれか 1 回採血できた症例 11 例及びいずれも採血できなかった症例 1 例）、1 回目投与後 72 時間に動脈管閉鎖の有無について判定された。動脈管閉鎖の有無とイブプロフェン血漿中濃度との関係について、在胎期間別に図 2.7.2-9 に示した。

イブプロフェンの 5、10、15 及び 20 mg/kg1 回目投与後 5 分における血漿中濃度の中央値（範囲）は、それぞれ 27.8μg/mL（24-32.8）、40.6μg/mL（34.4-44.5）、55.3μg/mL（49.6-64）及び 68μg/mL であり、有意な用量－濃度関係が認められた。

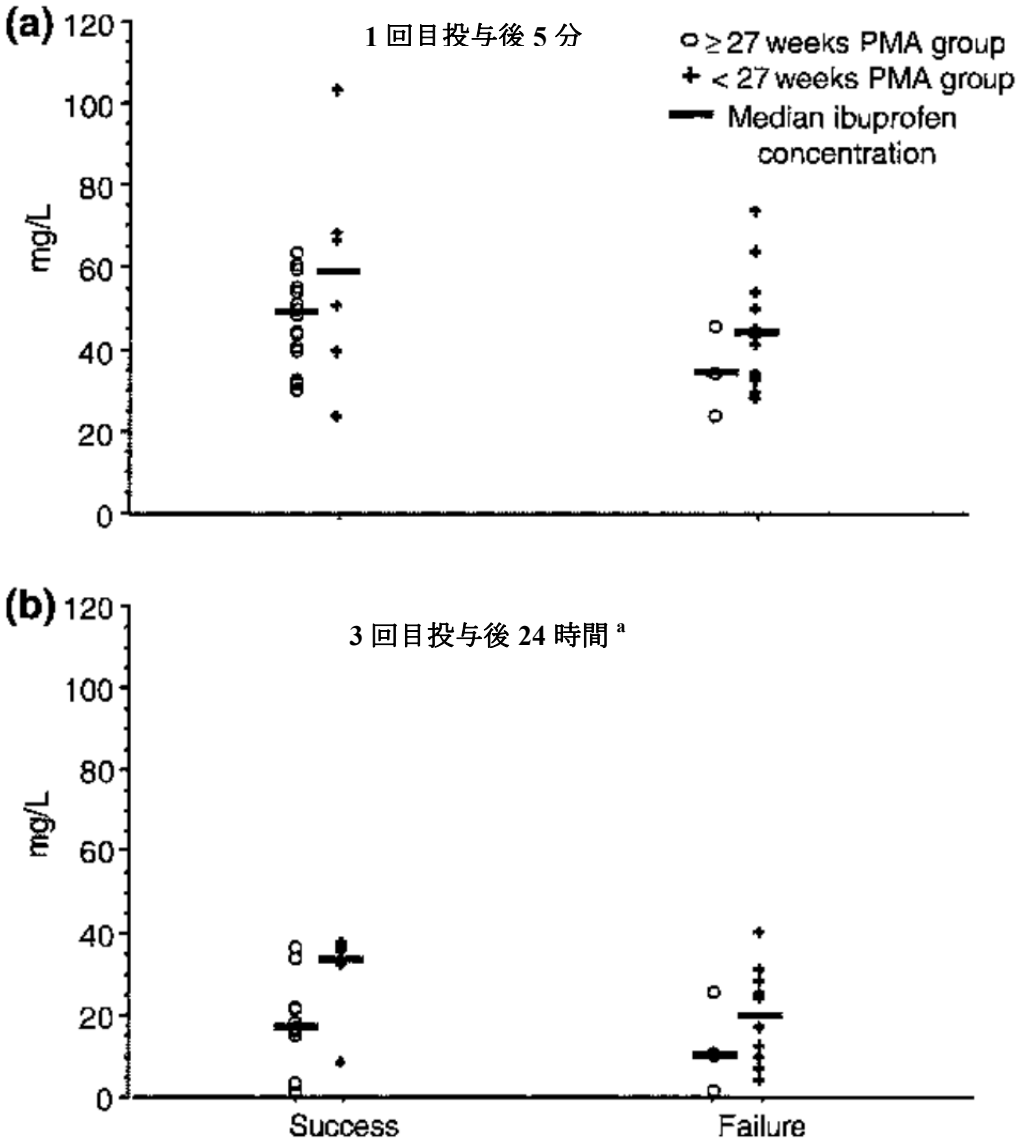
1 回目用量 5、10、15 及び 20 mg/kg における動脈管閉鎖率は、それぞれ 56.7%、77.1%、88%

及び 93.8%と推定された。1 回目投与量 15 mg で乏尿の有害事象発現例がみられた。

また、1 回目投与後 5 分における動脈管閉鎖の有無別血漿中濃度の中央値（範囲）は、在胎期間 27 週以上の症例では閉鎖（Success）例で 49 μg/mL（40.6-55.5）及び開存（Failure）例で 34.8 μg/mL（27-43.2）、また 27 週未満では閉鎖（Success）例で 58.2 μg/mL（39-68）及び開存（Failure）例で 44.2 μg/mL（34.2-52.4）であり、いずれも閉鎖（Success）例での血漿中濃度が高値であったが、動脈管閉鎖の有無別で血漿中濃度に有意差は認められなかった。

1 回目投与後 72 時間における動脈管閉鎖の有無別血漿中濃度の中央値（範囲）は、在胎期間 27 週以上の症例では閉鎖（Success）例で 17 μg/mL（12.6-21.9）及び開存（Failure）例で 10.6 μg/mL（6.2-10.6）、また 27 週未満の症例では閉鎖（Success）例で 34.8 μg/mL（25.8-36.1）及び開存（Failure）例で 20 μg/mL（6.4-27.8）であり、1 回目投与後 5 分の場合と同様の結果であった。

図 2.7.2-9　動脈管閉鎖の有無とイブプロフェンの血漿中濃度との関係



a：1 回目投与後 72 時間

（参考文献 16 Fig. 5 から引用）

2)Van Overmeire ら、2001[4)]

PDA を有する生後 3 日目の極低出生体重児を対象として、イブプロフェン 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 5 mg/kg を 2 回（2 回目、3 回目）、それぞれ 15 分かけて静脈内投与し、イブプロフェンの薬物動態及び動脈管閉鎖の有無について検討された。採血は、1 回目及び 3 回目の投与前、投与後 0.5、1、2、4、12 及び 24 時間に行われた。薬物動態パラメータ（AUC、Vd_c）と動脈管閉鎖の有無との関係について表 2.7.2-22 に示した。

動脈管が閉鎖した症例の Vd_c は、1 回目投与後の 0.247±0.102 L/kg に対し、3 回目投与後では 0.147±0.075 L/kg と有意な減少が認められた。動脈管が閉鎖しなかった症例の AUC は、1

回目投与後の 511±171 μg･h/mL に対し、3 回目投与後では 352±178 μg･h/mL と有意な減少が認められた。

表 2.7.2-22　イブプロフェン静脈内投与後の薬物動態パラメータと動脈管閉鎖の有無との関係

薬物動態パラメータ	PDA 閉鎖の有無（例数）	1 回目投与	3 回目投与	P 値
AUC（μg･h/mL）	全症例（13） 開存（4） 閉鎖（9）	524±156 511±171 529±159	447±142 352±178 488±111	P=0.011 P=0.023 P=0.149
Vd_c（L/kg）	全症例（13） 開存（4） 閉鎖（9）	0.244±0.084 0.240±0.019 0.247±0.102	0.171±0.077 0.224±0.052 0.147±0.075	P=0.025 P=0.556 P=0.030

AUC：濃度-曲線下面積、Vd_c：セントラルコンパートメント分布容積、P 値：対応のある t 検定
（参考文献 4 Table III を改変）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

在胎期間 39-40 週の新生児におけるイブプロフェンの血漿蛋白（アルブミン）との結合率（平均値±SE）は 94.98±0.39%であり、25-50 歳の成人の 98.73±0.31%と比べて有意に低いことが報告されている [2)]。

在胎期間 24.3-30.7 週、出生時体重 620-1700 g の未熟児 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 超の高濃度における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 [3)]。

2.7.2.3.2 臨床薬物動態

1) 日本人と外国人との類似性

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 及び 3 回目 5 mg/kg を静脈内投与したときの日本人未熟児 PDA 患者（在胎期間 32 週未満、出生時体重 500-1500 g、生後 72 時間以内、SJP-0129/3-01：資料番号 5.3.5.2-1）における血漿中イブプロフェン濃度は、外国人の未熟児 PDA 患者（在胎期間 30 週以下、出生時体重 500-1000 g、生後 72 時間未満、FCR-00-01/CB88 試験：資料番号 5.3.5.1-1）の血漿中イブプロフェン濃度と類似していた（表 2.7.2-23、図 2.7.2-10）。

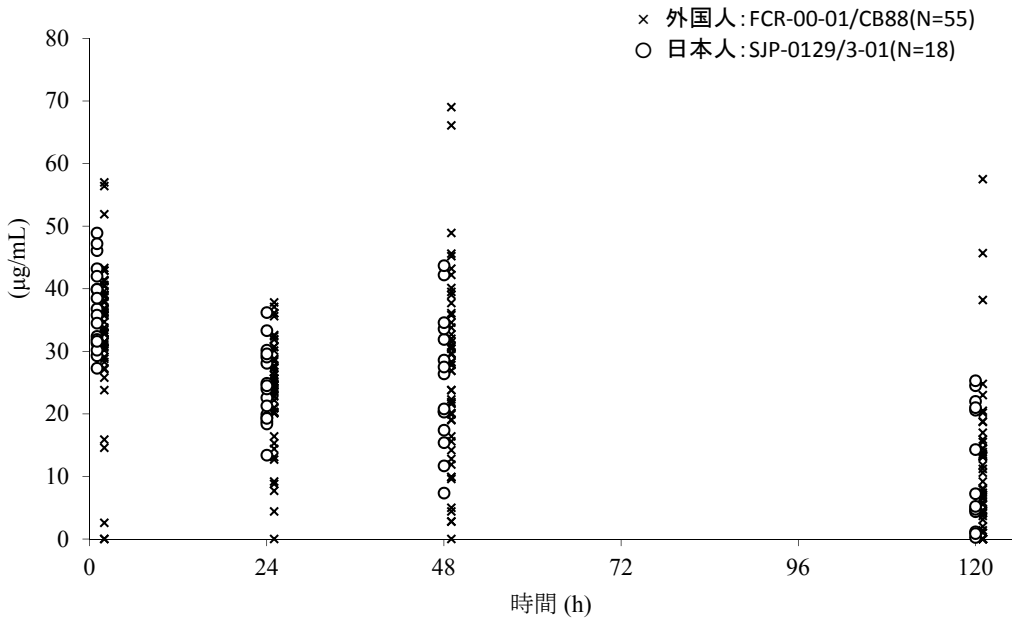
表 2.7.2-23 日本人と外国人における血漿中イブプロフェン濃度の比較

採血時間（1 回目投与後の時間）	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：1 回目 10 mg/kg 投与後 24 時間
b：2 回目 5 mg/kg 投与後 24 時間
c：3 回目 5 mg/kg 投与後 72 時間

（CTD5.3.5.2-1 表 11-16、CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 21 を改変）

図 2.7.2-10　日本人と外国人における血漿中イブプロフェン濃度



（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 及び 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のイブプロフェンの平均（又は中央値）血漿中濃度（1 回目投与終了直後～3 回目投与終了 48 時間）はそのほとんどが 10～50 μg/mL の範囲内（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、参考文献 4、5、6、16）であり、日本人の未熟児 PDA の患者と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イブプロフェン静注投与後の CL は増加し、$T_{1/2}$ は減少したことが報告されている（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/h 及び 375 mL であった。CL は出生後日齢（1～8 日）にともなって有意に増加したが、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 [6)]。

4) 薬物相互作用

外国人の未熟児（在胎期間 31 週未満）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 は両群間に有意差は認められなかったが、$T_{1/2}$ はイブプロフェン リシン併用群が有意に長く、CL はイブプロフェン リシン併用群が有意に低値であった。臨床所見（Apgar スコア）では有意差は認められなかった [7)]。

2.7.2.3.3 臨床薬力学

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 1 回目静脈内投与後 24 時間において脳血流（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 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 [8)]。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）の低下が認められたが、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 [9)]。

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 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 [12)]。

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 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、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。イブ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 [12)]。

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 [13)]。

6) アルブミンービリルビン結合能

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、参考文献 5、14）。

7) 血漿中プロスタノイド濃度

未熟児 PDA 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-リシン群及びプラセボ群における血漿中 6-ケトプロスタグランジン $F_{1\alpha}$（6-keto $PGF_{1\alpha}$）濃度、血漿中プロスタグランジン E_2（PGE_2）濃度及び血漿中プロスタグランジン $F_{2\alpha}$（$PGF_{2\alpha}$）濃度は、1 回目投与前、1 回目投与後 1 時間及び 3 回目投与後 1 時間のいずれの時点においても類似していた。プラセボ群における血漿中トロボキサン B_2（TxB_2）濃度はイブプロフェン L-リシン群に比し高値であった（資料番号 5.3.5.1-1）。

未熟児の尿中 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 PDA を有する患者の 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 [15)]。

8) 投与量／血漿中濃度／反応関係

未熟児 PDA 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 1 回目用量 5、10、15、20 mg/kg の静脈内投与後 5 分における血漿中濃度の中央値（範囲）は、それぞれ 27.8 mg/L（24-32.8）、40.6 mg/L（34.4-44.5）、55.3 mg/L（49.6-64）、68 mg/L であり、有意な用量ー濃度関係が認められた。また、1 回目用量 5、10、15、20 mg/kg における PDA 閉鎖率は、それぞれ 56.7%、77.1%、88%及び 93.8%と推定された。PDA が閉鎖した症例での血漿中濃度は閉鎖しなかった症例よりも高値であったが、有意差は認められなかった。1 回目投与量 15 mg で乏尿の有害事象発現例がみられた [16)]。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

イブリーフ®静注 20 mg

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

千寿製薬株式会社

目 次

2.7.3 臨床的有効性の概要 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.3.2.1 比較対照試験における臨床的有効性 6
2.7.3.2.1.1 海外のプラセボ対照二重盲検比較試験 6
2.7.3.2.1.2 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 8
2.7.3.2.2 非対照非盲検試験における臨床的有効性 12
2.7.3.2.2.1 国内の臨床試験 12
2.7.3.2.3 その他の試験 14
2.7.3.2.3.1 海外のプラセボ対照二重盲検比較試験（予防投与） 14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.3.1 試験対象集団 18
2.7.3.3.1.1 全試験における対象集団 18
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 20
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 21
2.7.3.3.3.1 内因性要因 21
2.7.3.3.3.2 外因性要因 22
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 24
2.7.3.4.1 国内臨床試験における用法・用量の設定根拠 24
2.7.3.4.2 国内外臨床試験結果の類似性 24
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 25
2.7.3.6 付録 26

略語一覧表

略語	英語	日本語
CMH	Chochran-Mantel-Haenszel	コクラン－マンテル－ヘンツェル
CVD	Cardio-vascular dysfunction	–
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FiO_2	Fraction of inspired oxgen	吸気中酸素濃度
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 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	治療意図の原理による解析集団
IVH	Intraventricular hemorrhage	脳室内出血
NS	Not significant	有意差なし
PDA	Patent ductus arteriosus	動脈管開存症
PL	Placebo	プラセボ
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PVL	Periventricular leukomalacia	脳室周囲白質軟化症
SaO_2	Arterial oxygen saturation	動脈血酸素飽和度
SD	Standard deviation	標準偏差

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

本剤の臨床的有効性については、評価資料として国内の第 III 相試験（SJP-0129/3-01 試験、資料番号 5.3.5.2-1 ）、参考資料として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）及び海外の実薬・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）の成績に基づき評価した。

その他の試験として、予防投与を目的として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/CB88B 試験、資料番号 5.3.5.4-1）の成績も参考とした。これらの臨床的有効性試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

全試験を通しての結果の比較と解析に際しては、文献情報も参考データとして追記した。

なお、評価資料である国内第 III 相試験（SJP-0129/3-01 試験、資料番号 5.3.5.2-1）の実施計画書は、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、海外のピボタル試験である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）と同様の対象、用法・用量、主要評価項目及び観察項目・期間（薬物動態を含む）とし、日本人と外国人における本剤の有効性、安全性及び薬物動態の類似性について検討できるよう設定した。

表 2.7.3-1　臨床的有効性試験の概要

試験番号 （国）	試験の 目的	試験デザイン	対象／選択基準 （被験者数）	用法・用量 （投与回数）	主たる エンドポイント	資料番号 資料区分
SJP-0129/3-01 （日本）	有効性 安全性 薬物動態	オープン ラベル	未熟児 PDA／在胎期間 32 週未満、出生時体重 500-1,500 g、生後 72 時間以内 （20 例）	イブプロフェン L-リシン 10、5、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）を 24 時間間隔で 15 分以上かけて静脈内投与 （3 回）	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	5.3.5.2-1 評価
FCR-00-01/CB88 （米国ほか）	有効性 安全性 薬物動態	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較	未熟児無症候性 PDA／在胎期間 30 週以下、出生時体重 500-1,000 g、生後 72 時間未満 （136 例：IBU-L 68 例、PL 68 例）	イブプロフェン L-リシン 10、5、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）又はプラセボを 24 時間間隔で 10～15 分かけて静脈内投与 （3 回）	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	5.3.5.1-1 参考
FCR-00-01/CB88A （ベルギー）	有効性 安全性	インドメタシン・無治療対照 無作為化 非盲検 群間比較	未熟児 PDA／在胎期間 33 週以下、呼吸窮迫症候群を伴う早産児 （210 例：IBU-DL 73 例、IND 73 例、無治療 64 例）	イブプロフェン D,L- リシン 10、5、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）を 24 時間間隔で、又はインドメタシンの 0.2 mg/kg を 12 時間間隔で 15 分かけて静脈内投与 （いずれも 3 回）。無治療群は適宜補液療法を行う。	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	5.3.5.1-2 参考
FCR-00-01/CB88, CB88A,CB88B, [redacted]		複数の試験成績を併せて解析				5.3.5.3-1 参考
FCR-00-01/CB88B （ベルギー）	予防効果 安全性	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較	未熟児／在胎期間 30 週以下、生後 6 時間未満 （433 例：IBU-DL 215 例、PL 218 例）	イブプロフェン D,L- リシン 10、5、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）又はプラセボを 24 時間間隔で 15 分かけて静脈内投与 （3 回）	・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 ・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	5.3.5.4-1 参考

PDA：動脈管開存症、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、IND：インドメタシン
PL：プラセボ

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 比較対照試験における臨床的有効性

2.7.3.2.1.1 海外のプラセボ対照二重盲検比較試験

外国人未熟児 PDA 患者（在胎期間 30 週以下、生後 72 時間未満）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験により、イブプロフェン L-リシンの早期治療効果が検討された（FCR-00-01/CB88 試験、資料番号 5.3.5.1-1）。

イブプロフェン L-リシンはイブプロフェンとして 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg が 24 時間間隔で、順次それぞれ 10～15 分かけて静脈内投与され、プラセボはプラセボ液が 24 時間間隔で 3 回、それぞれ 10～15 分かけて静脈内投与された。

1) 症例の内訳

解析対象例の内訳はイブプロフェン L-リシン群、プラセボ群ともに 68 例で、そのうち中止例はそれぞれ 7 例及び 10 例であった（CTD 5.3.5.1-1 Table 3）。

2) 主要評価項目

試験開始後 14 日以内に救済治療（インドメタシンの投与又は外科的結紮術）を必要とした症例の割合はイブプロフェン L-リシン群 25.0%、プラセボ群 48.5%であり、両群間に有意差が認められた。また、救済治療を必要とした症例に死亡又は脱落した症例を含めた割合はイブプロフェン L-リシン群 30.9%、プラセボ群 52.9%であり、両群間に有意差が認められた（表 2.7.3-2）。

表 2.7.3-2 外国人未熟児 PDA 患者における救済治療を必要とした症例の割合

項目		イブプロフェン L-リシン (N=68) n(%)	プラセボ (N=68) n(%)	P 値
試験開始後 14 日以内に救済治療、死亡又は脱落した症例		21(30.9)	36(52.9)	0.0052[a] 0.0014[b]
内訳	14 日以内に救済治療を必要とした症例	17(25.0)	33(48.5)	0.0029[a] 0.0013[b]
	死亡した症例（死亡前に救済治療なし）	4(5.9)	3(4.4)	
	脱落した症例（脱落前に救済治療なし）	0(0.0)	0(0.0)	

a：施設を要因とするロジスティック回帰分析に基づく χ^2 検定

b：治療群、施設、出生時体重(500-750g、751-1015g)、在胎期間(<28 週、≥28 週)、性別、HFOV 使用の有無及び生後 7 日間以内の体重減少の最大値を要因とするロジスティック回帰分析

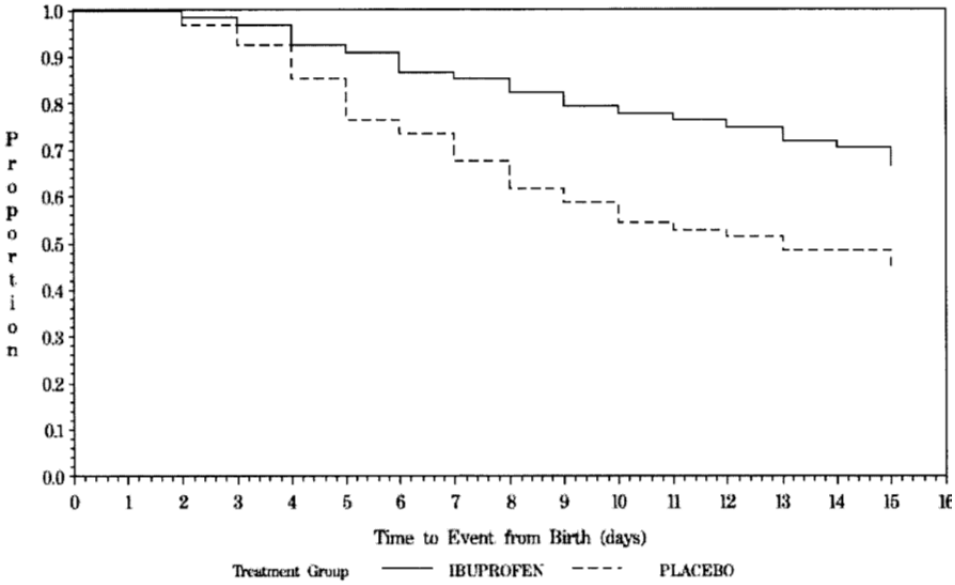
（CTD5.3.5.1-1 Table 6 を改変）

次に、試験開始後 14 日以内に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移を図 2.7.3-1 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いて試験開始後 14 日以内に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合ではイブプロフェン L-リシン群がプラセボ群に比し有意

に高値であった。なお、救済治療を受けなかった症例の割合でも同様の結果であった。

図 2.7.3-1　外国人未熟児 PDA 患者における 14 日以内に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移（イブプロフェン L−リシン vs プラセボ）



Note: Median Study Day 1 age is approximately one day. Curves ending at proportion > 0 show the remaining percentage of infants censored.
Log-rank p-value is 0.0056.

（CTD5.3.5.1-1 Figure 2 から引用）

3) 有効性関連評価項目

救済治療を必要とした症例における初回救済治療開始時の生後平均年齢（SD）では、イブプロフェン L-リシン群が 8.7 日（3.77）、プラセボ群が 6.9 日（3.16）であり、両群間に有意差は認められなかった（表 2.7.3-3）。

表 2.7.3-3　救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における初回救済治療開始時年齢の要約統計量

初回救済治療開始時年齢（日）	イブプロフェン L-リシン（N=17）	プラセボ（N=33）	P 値 [a]
平均値（SD）	8.7 (3.77)	6.9 (3.16)	≥0.10

a：Wilcoxon 順位和検定

（CTD5.3.5.1-1 Table 7 を改変）

救済治療開始時における拍動（Bounding pulse）、前胸部高心拍出量（Hyperdynamic precordium）、肺浮腫（Pulmonary edema）、心陰影増加（Increased cardiac silhouette）、収縮期心雑音（Systolic murmur）及び血液動態学的に重大な管短絡の割合では、いずれも両群間に有意差は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 Table 8）。

救済治療の種類では、薬物治療（インドメタシン又はイブプロフェン）及び外科的結紮術ともに両群間に有意差は認められなかった（表 2.7.3-4）。

表 2.7.3-4　救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における救済治療別症例の割合

救済治療の種類	イブプロフェン L-リシン（N=17） n（%）	プラセボ（N=33） n（%）	P 値 [a]
インドメタシン又はイブプロフェン	15(88.2) [b]	33(100.0)	0.0594
インドメタシン	11(64.7)	29(87.9)	
イブプロフェン	4(23.5)	4(12.1)	
外科的結紮術	8(47.1)	9(27.3)	>0.10

a：CMH 検定
b：2 例の被験者は事前の医療的救済なしに外科的結紮を施行
（CTD5.3.5.1-1 Table 9 を改変）

1 回目投与後 1、2、3、4、5、6、12 時間における SaO_2 の平均値の範囲はイブプロフェン L-リシン群 92.2～93.0%、プラセボ群 92.7～93.0%、FiO_2 ではイブプロフェン L-リシン群 31.4～32.7%、プラセボ群 32.7～35.20%であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 Appendix Table 20）。

4) 部分集団解析

有効性主要評価項目について、出生時体重（500-750 g、751-1015 g）、在胎期間（<28 週、≥28 週）、性別、HFOV 使用の有無、生後 7 日間の体重減少の最大値、及び施設を共変量とするロジスティック回帰分析を行った。その結果、共変量による調整後の結論は不変であった。

2.7.3.2.1.2　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

外国人の呼吸窮迫症候群を伴う未熟児 PDA（在胎期間 33 週以下、生後 2～3 日）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により、イブプロフェン D,L-リシンの治療効果が検討された（FCR-00-01/CB88A 試験、資料番号 5.3.5.1-2）。

イブプロフェン D,L-リシンはイブプロフェンとして 10 mg/kg、5 mg/kg、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、インドメタシンは 0.2 mg/kg が 12 時間間隔で 3 回、それぞれ 15 分かけて静脈内投与された。無治療群では、適宜補液が投与された。

1) 症例の内訳

解析対象例の内訳はイブプロフェン D,L-リシン群 73 例、インドメタシン群 73 例、無治療群 64 例で、そのうち中止例はそれぞれ 8 例、14 例及び 8 例であった（CTD5.3.5.1-2 Table 3）。

2) 主要評価項目

試験開始後 14 日以内に救済治療（インドメタシンの投与又は外科的結紮術）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 26.0%、インドメタシン群 20.5%、無治療群 39.1%であり、イブプロフェン D,L-リシン群と無治療群との間に有意差が認められた。また、救済治療を必要とした症例に死亡又は脱落した症例を含めた割合はイブプロフェン D,L-リシン群 34.2%、IND 群 32.9%、無治療群 50.0%であり、イブプロフェン D,L-リシン群と無治療群との間に有意差が認められた（表 2.7.3-5）。

表 2.7.3-5　外国人未熟児 PDA 患者における救済治療を必要とした症例の割合

項目		イブプロフェン D,L-リシン (N=73) n(%)	インドメタシン (N=73) n(%)	無治療 (N=64) n(%)	P 値	
					イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
試験開始後 14 日以内に救済、死亡又は脱落した症例		25(34.2)	24(32.9)	32(50.0)	>0.10	0.0131 0.0092[a]
内訳	14 日以内に救済治療を必要とした症例	19(26.0)	15(20.5)	25(39.1)	>0.10	0.0151 0.0067[a]
内訳	死亡した症例（死亡前に救済治療なし）	4(5.5)	2(2.7)	1(1.6)		
内訳	脱落した症例（脱落前に救済治療なし）	2(2.7)	7(9.6)	6(9.4)		

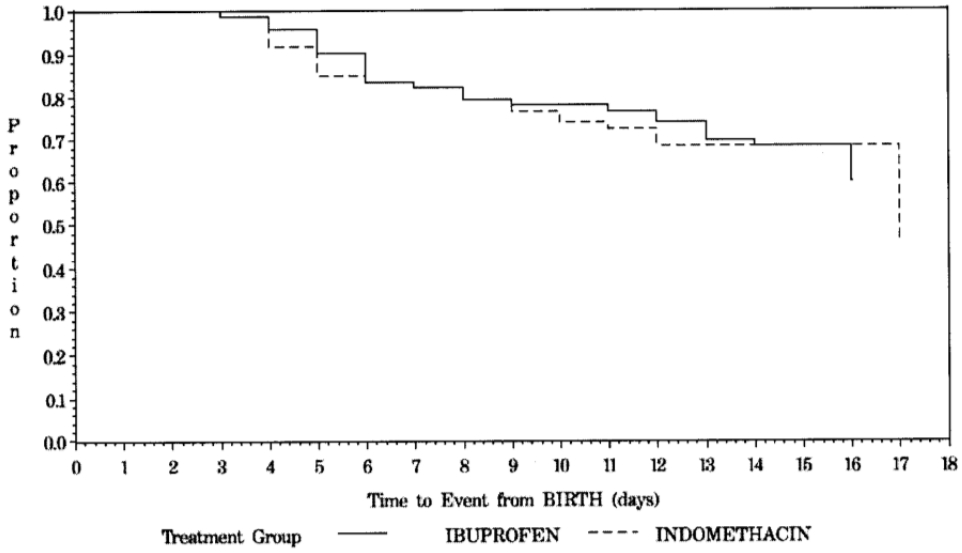
a：治療群、施設、出生時体重(0-750 g、751-1000 g、> 1000 g)、在胎期間(<28 週、≥28 週)、性別、HFOV 使用の有無、体重減少の最大値、母親のインドメタシン治療歴の有無を要因とするロジスティック回帰分析

（CTD5.3.5.1-2 Table 6 を改変）

次に、試験開始後 14 日以内に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移を図 2.7.3-2 及び図 2.7.3-3 に示した。

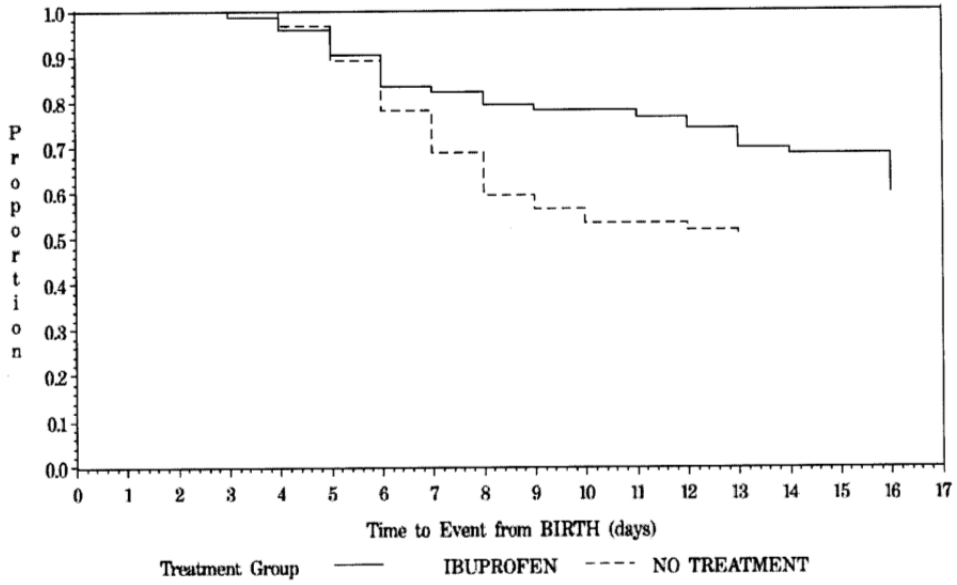
イブプロフェン D,L-リシン群の割合は、インドメタシン群との間に有意差は認められなかったが、無治療群に比し有意に高値であった。なお、救済治療を受けなかった症例の割合でも同様の結果であった。

図 2.7.3-2　外国人未熟児 PDA 患者における 14 日以内に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移
（イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン）



Note: Median Study Day 1 age is approximately two days. Curves ending at proportion > 0 show the remaining percentage of infants censored.
Log-rank p-value is not significant.
（CTD5.3.5.1-2 Figure 3 から引用）

図 2.7.3-3　外国人未熟児 PDA 患者における 14 日以内に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移
（イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療）



Note: Median Study Day 1 age is approximately two days. Curves ending at proportion > 0 show the remaining percentage of infants censored.
Log-rank p-value is 0.0259.
（CTD5.3.5.1-2 Figure 4 から引用）

3) 有効性関連評価項目

救済治療を行った症例における初回救済治療開始時の生後平均年齢（SD）では、イブプロフェン D,L-リシン群が 8.3 日（3.9）、インドメタシン群が 5.6 日（2.0）、無治療群が 6.4（1.4）であり、イブプロフェン D,L-リシン群とインドメタシン群との間に有意差が認められた（表 2.7.3-6）。

表 2.7.3-6　救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における初回救済治療開始時年齢の要約統計量

初回救済治療開始時年齢（日）	イブプロフェン D,L-リシン（N=19）	インドメタシン（N=15）	無治療（N=25）	P 値 [a]	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
平均値（SD）	8.3(3.9)	5.6(2.0)	6.4(1.4)	0.0235	>0.10

a：Wilcoxon 順位和検定

（CTD5.3.5.1-2 Table 7 を改変）

救済治療開始時における拍動（Bounding pulse）、前胸部高心拍出量（Hyperdynamic precordium）、肺浮腫（Pulmonary edema）、心陰影増加（Increased cardiac silhouette）、収縮期心雑音（Systolic murmur）及び血液動態学的に重大な管短絡の割合では、いずれも各群間に有意差は認められなかった（CTD5.3.5.1-2 Table 8）。

救済治療の種類では、薬物治療（インドメタシン又はイブプロフェン）においてイブプロフェン D,L-リシン群と無治療群との間に有意差が認められた。外科的結紮術では群間に有意差は認められなかった（表 2.7.3-7）。

表 2.7.3-7　救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における救済治療別症例の割合

救済治療の種類	イブプロフェン D,L-リシン [a]（N=20） n（%）	インドメタシン [a]（N=16） n（%）	無治療（N=25） n（%）	P 値 [b]	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
インドメタシン又はイブプロフェン	14(70.0)	12(75.0)	25(100.0)	>0.10	0.0051
外科的結紮術	10(50.0)	9(56.3)	5(20.0)	>0.10	>0.10

a：14 日目以後に救済治療を行った症例（インドメタシン群の被験者 70、イブプロフェン D,L-リシン群の被験者 544）を含む

b：CMH 検定

（CTD5.3.5.1-2 Table 9 を改変）

1 回目投与後 1、2、3、4、5、6、12 時間における SaO_2 の平均値の範囲は、イブプロフェン D,L-リシン群 91.9～93.3%、インドメタシン群 91.7～93.1%、FiO_2 ではイブプロフェン D,L-リシン群 35.0～38.1%、インドメタシン群 33.4～34.9%であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。無治療群ではデータが収集されなかった（CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 20）。

4) 部分集団解析

有効性主要評価項目について、治療群、出生時体重（0-750 g、751-1000 g、>1000 g）、在胎期間（<28 週、≥28 週）、性別、HFOV 使用の有無、体重減少の最大値、施設、及び母体のインドメタシン前治療の有無を共変量とし、有効性主要評価項目に対するロジスティック回帰分析を行った。その結果、共変量による調整後の結論は不変であった。

2.7.3.2.2 非対照非盲検試験における臨床的有効性

2.7.3.2.2.1 国内の臨床試験

日本人の未熟児 PDA（在胎期間 32 週未満、生後 72 時間以内）を対象としたオープンラベル試験により、イブプロフェン L-リシンの有効性、安全性及び薬物動態が検討された（SJP-0129/3-01 試験、資料番号 5.3.5.2-1）。

イブプロフェン L-リシンはイブプロフェンとして 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg が 24 時間間隔で、順次それぞれ 15 分以上（1 時間以内）かけて静脈内投与された。

1) 症例の内訳

FAS 解析対象例は 20 例、そのうち中止例は 4 例であった。PPS 解析対象例も同データであった。

2) 主要評価項目

治験薬投与開始後 14 日以内に救済治療（インドメタシンの投与又は外科的結紮術）を必要とした症例の割合は 15%（3/20 例）であった（表 2.7.3-8）。

表 2.7.3-8 日本人未熟児 PDA 患者における救済治療を必要とした症例の割合（FAS）

主要評価項目	割合 n/N(%)
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	3/20(15.0)

（CTD5.3.5.2-1 表 11-3 を改変）

3) 副次評価項目

動脈管閉鎖率の要約を表 2.7.3-9 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の割合は 9.1%であった。

表 2.7.3-9　日本人未熟児 PDA 患者における動脈管閉鎖率の要約（FAS）

副次評価項目		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)
各投与後の各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[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）

次に、CVD 合計スコアの要約統計量を表 2.7.3-10 に示した。

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 2.7.3-10　CVD 合計スコアの要約統計量（FAS）

時期	例数	平均値	SD
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）

4) 部分集団解析

性別、在胎期間（28 週未満、28 週以上）、出生時体重（1000 g 未満、1000 g 以上）及び CVD スコア（3 点未満、3 点以上）を部分集団とする救済治療を必要とした症例の割合を表 2.7.3-11 に示した。

性別では、救済治療を必要とした症例の割合は男性 42.9%、女性 0.0%であった。

在胎週数では、救済治療を必要とした症例の割合は 28 週未満 25.0%、28 週以上 8.3%であった。

出生時体重では、救済治療を必要とした症例の割合は 1000 g 未満 18.2%、1000 g 以上 11.1%であった。

スクリーニング時の CVD 合計スコアでは、救済治療を必要とした症例の割合は 3 点未満 17.6%、3 点以上 0.0%であった。

表 2.7.3-11　部分集団別救済治療を必要とした症例の割合（FAS）

部分集団		割合 n/N(%)
性別	男性	3/7(42.9)
	女性	0/13(0.0)
在胎週数	28 週未満	2/8(25.0)
	28 週以上	1/12(8.3)
出生時体重	1000 g 未満	2/11(18.2)
	1000 g 以上	1/9(11.1)
CVD 合計スコア	3 点未満	3/17(17.6)
	3 点以上	0/3(0.0)

（CTD5.3.5.2-1 表 11-12、11-13、11-14、11-15 を改変）

2.7.3.2.3　その他の試験

2.7.3.2.3.1　海外のプラセボ対照二重盲検比較試験（予防投与）

生後 6 時間未満の未熟児（在胎期間 30 週以下）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験により、イブプロフェン D,L-リシンを予防的に投与したときの有効性及び安全性が検討された（FCR-00-01/CB88B 試験、資料番号 5.3.5.4-1）。

イブプロフェン D,L-リシンはイブプロフェンとして 10 mg/kg、5 mg/kg、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、プラセボはプラセボ液が 24 時間間隔で 3 回、それぞれ 15 分かけて静脈内投与された。

1) 症例の内訳

解析対象例の内訳はイブプロフェン D,L-リシン群 215 例、プラセボ群 218 例で、そのうち中止例はそれぞれ 65 例及び 76 例であった（CTD5.3.5.4-1 Table 3）。

2) 主要評価項目

試験開始後 14 日以内に救済治療（インドメタシン、イブプロフェン、アセチルサリチル酸リシンの投与又は外科的結紮術）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 5.6%、プラセボ群 21.1%、また、救済治療を必要とした症例に死亡又は脱落した症例を含めた割合はイブプロフェン D,L-リシン群 14.4%、プラセボ群 31.2%であり、いずれもイブプロフェン D,L-リシン群とプラセボ群との間に有意差が認められた。

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はイブプロフェン D,L-リシン群 6.1%、プラセボ群 23.4%、また、救済治療を必要とした症例に死亡又は脱落した症例を含めた割合はイブプロフェン D,L-リシン群 27.0%、プラセボ群 46.8%であり、いずれもイブプロフェン D,L-リシン群とプラセボ群との間に有意差が認められた（表 2.7.3-12）。

表 2.7.3-12　外国人未熟児における救済治療を必要とした症例の割合

項目		評価時期	イブプロフェン D,L-リシン (N=215) 例数(%)	プラセボ (N=218) 例数(%)	P 値
試験開始後に救済、死亡又は脱落した症例		14 日	31(14.4)	68(31.2)	< 0.0001[a] < 0.0001[b]
		28 日	58(27.0)	102(46.8)	< 0.0001[a] < 0.0001[b]
内訳	救済治療を必要とした症例	14 日	12(5.6)[c]	46(21.1)	< 0.0001[a] < 0.0001[b]
		28 日	13(6.1)[c]	51(23.4)	< 0.0001[a] < 0.0001[b]
	死亡した症例 （死亡前に救済治療なし）	14 日	11(5.1)	15(6.9)	
		28 日	14(6.5)	17(7.8)	
	脱落した症例 （脱落前に救済治療なし）	14 日	8(3.7)	7(3.2)	
		28 日	31(14.4)	34(15.6)	

a：施設を要因とするロジスティック回帰に基づく χ^2 検定

b：治療群、施設、出生時体重(0-750 g、751-1000 g、> 1000 g)、在胎期間(<28 週、≥28 週)、性別、HFOV 使用の有無及び体重減少の最大値を要因とするロジスティック回帰分析

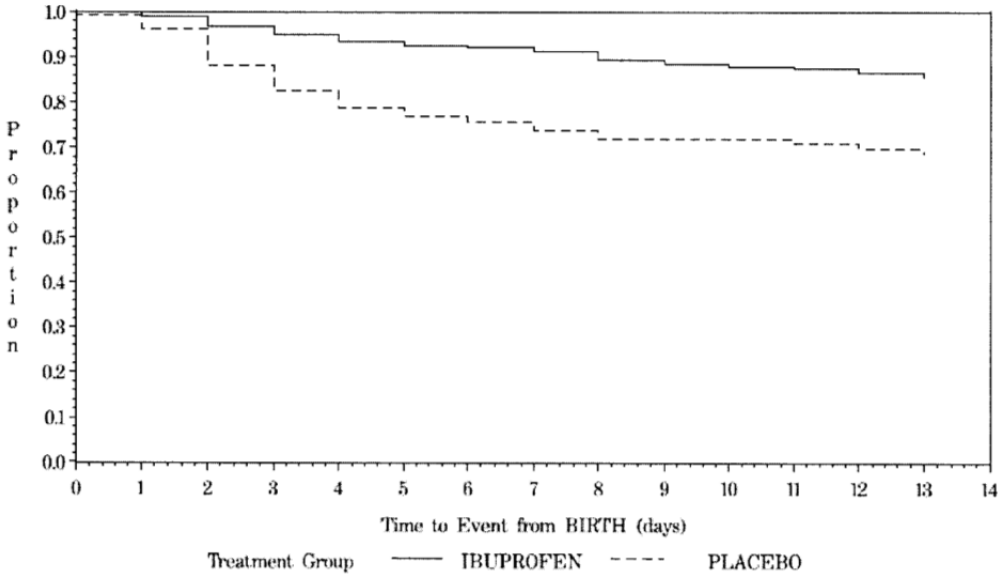
c：分母は 214 例

（CTD5.3.5.4-1 Table 6 を改変）

次に、試験開始後 14 日以内に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移を図 2.7.3-4 に示した。

試験開始後 14 日以内に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合ではイブプロフェン D,L-リシン群がプラセボ群に比し有意に高値であった。なお、救済治療を受けなかった症例の割合でも同様の結果であった。

図 2.7.3-4　外国人未熟児における 14 日以内に救済治療、死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移（イブプロフェン D,L-リシン vs プラセボ）



Note: Median Study Day 1 age is 0 days. Curves ending at proportion > 0 show the remaining percentage of infants censored.
Log-rank p-value is < 0.0001.

（CTD5.3.5.4-1 Figure 2 から引用）

3) 有効性関連評価項目

試験開始後 28 日以内に救済治療を必要とした外国人未熟児の初回救済治療開始時平均年齢（SD）では、イブプロフェン D,L-リシン群が 6.4 日（4.7）、プラセボ群が 5.1 日（4.7）であり、両群間に有意差は認められなかった（表 2.7.3-13）。

表 2.7.3-13　28 日以内に救済治療を必要とした外国人未熟児における初回救済治療開始時年齢の要約統計量

初回救済治療開始時年齢（日）	イブプロフェン D,L-リシン（N=13）	プラセボ（N=51）	P 値 [a]
平均値（SD）	6.4 (4.7)	5.1 (4.7)	>0.10

a：Wilcoxon 順位和検定

（CTD5.3.5.4-1 Table 7 を改変）

救済治療の種類では、薬物治療（インドメタシン、イブプロフェン又はアセチルサリチル酸リシン）において両群間に有意差は認められなかったが、外科的結紮術の割合ではイブプロフェン D,L-リシン群がプラセボ群に比し有意に高かった（表 2.7.3-14）。

表 2.7.3-14　28 日以内に救済治療を必要とした外国人未熟児における救済治療別未熟児の割合

救済治療の種類	イブプロフェン D,L-リシン（N=13） n（%）	プラセボ（N=51） n（%）	P 値 [a]
インドメタシン、イブプロフェン又はアセチルサリチル酸リシン	13(100.0)	48(94.1)	>0.10
インドメタシン	7(53.8)	31(60.8)	
イブプロフェン	8(61.5)	19(37.3)	
アセチルサリチル酸リシン	1(7.7)	6(11.8)	
外科的結紮術	6(46.2)	10(19.6) [b]	0.0221

a：CMH 検定
b：3 例の被験者は事前の医療的救済なしに外科的結紮術を施行
（CTD5.3.5.4-1 Table 8 を改変）

1 回目投与後 3 時間における SaO_2 の平均値の範囲はイブプロフェン D,L-リシン群 94.3～94.5%、プラセボ群 94.5～94.6%、FiO_2 ではイブプロフェン D,L-リシン群 32.5～35.3%、プラセボ群 32.3～35. 0%であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった（CTD5.3.5.4-1 Appendix Table 17）。

4) 部分集団解析

有効性主要評価項目について、出生時体重（0-750 g、751-1000 g、>1000 g）、在胎期間（<28 週、≥28 週）、性別、HFOV 使用の有無、体重減少の最大値、及び施設を共変量とし、ロジスティック回帰分析を行った。その結果、共変量による調整後の結論は不変であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

未熟児 PDA 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、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）の結果を参考として比較検討した。

全試験を通しての結果の比較と解析に際しては、文献情報も参考データとして追記した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 全試験における対象集団

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 2.7.3-15 に、中止理由の内訳を表 2.7.3-16 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 2.7.3-17 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全症例が採用された。中止症例の割合では、国内外試験間に大きな違いは認められなかった。中止理由は、国内第 III 相試験ではいずれも有害事象によるものであったが、死亡等によるものはなかった。

国内第 III 相試験における人口統計学的特性は、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 試験に比べて出生時体重がやや重く、投与開始までの日数がやや長かった。

表 2.7.3-15　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 2.7.3-16　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、CTD5.3.5.1-2 Table 3 を改変）

表 2.7.3-17　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］

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

未熟児 PDA を対象とした国内臨床試験（SJP-0129/3-01）の結果と、同様の試験方法（対象集団、用法・用量及び主要評価項目）で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験（FCR-00-01/CB88）の結果とを比較し、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。また、ほぼ同様の方法で実施された海外のインドメタシン対照無作為化比較試験（FCR-00-01/CB88A）の結果も参考とした。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 2.7.3-18 に示した。

海外試験（FCR-00-01/CB88）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 25.0%であり、国内試験（SJP-0129/3-01）の 15.0%と同程度であった。また、海外試験（FCR-00-01/CB88A）のイブプロフェン D,L-リシン（IBU-DL）群でも救済治療を必要とした症例の割合 26.0%といずれも 30%未満であり、国内外試験の結果に大きな違いは認められなかった。

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、国内外試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3-18　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	-	5.3.5.2-1
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	IBU-L vs PL 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 >0.10 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、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）

一方、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 [17]。

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 [8)9)12)18)19)20)21)22)23)24)25)26)27)]が静注投与によるイブプロフェ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。

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・用量と同様であった。

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で 25.4%（108/425 例）、インドメタシンで 24.4%（99/405 例）であり、同程度であった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

海外試験では、救済率の部分集団における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）、国内試験（資料番号 5.3.5.2-1）においても参考データとして該当症例を含めた救済率を求め、同様に部分集団における追加解析を実施した。

2.7.3.3.3.1 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を表 2.7.3-19 に示した。

国内試験において男性での救済治療率が女性に比し高率であった。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 週の症例より低い傾向がみられた。また、イブプロフェン L-リシン又は DL-リシン群及びプラセボ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くなる傾向がみられ、国内外試験におけるイブプロフェン L-リシン又は DL-リシン群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 2.7.3-19　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）		
		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 DL-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)
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)
出生時体重	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)
	>1000g	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)

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‘Integrated summary of efficacy’（資料番号 5.3.5.3-1）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。これは、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である。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 追加解析 Table 3-1, 3-2, 3-3、CTD5.3.5.3-1 Table 14, 15, 16 を改変）

その他、Richards ら [28]は在胎期間が 26 週未満及び出生時体重が 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 以上の未熟児よりも有意に低く、外科的結紮による救済治療率が有意に高かったこと、Hirt ら [6]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よりも有意に低いことを報告している。

2.7.3.3.3.2　外因性要因

外因性要因のうち、国内外試験の比較が可能であった HFOV 使用の有無別救済治療率を表 2.7.3-20 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 2.7.3-20　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)

注）各値：%（救済例数/評価例数）

（CTD5.3.5.2-1 追加解析 Table3-6、CTD5.3.5.3-1 Table 19 を改変）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 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 時間未満に 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。

2.7.3.4.2 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る。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤は未熟児の PDA に対する静注用治療剤であり、長期間にわたり投与されることはなく、本項は該当しないと考えられる。未熟児の PDA を効能として本邦で市販されているインドメタシン静注製剤の添付文書[30)]でも本項に関する記載はない。

2.7.3.6 付録

臨床的有効性試験の結果を表 2.7.3-21 に、臨床的有効性に関する参考文献の要約を表 2.7.3-22 に示す。なお、参考文献は The Cochrane database of systematic review 2015, Ibuprofen for the treatment of ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants.に選定された文献より引用した。

表 2.7.3-21　臨床的有効性試験の結果

試験番号 （国）	試験 デザイン	対象疾患 選択基準	用法・用量 （投与回数）	静注 時間/回	投与 例数	主たる エンドポイント	結果 （割合%）	資料番号 資料区分
SJP-0129/3-01 （日本）	オープン ラベル	未熟児 PDA ・在胎期間 32 週未満 ・出生時体重 500-1,500 g ・生後 72 時間以内	IBU-L : 10-5-5 mg/kg を 24 時間間隔で静脈内投与（3 回）	≥15 分	IBU-L：　20	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	IBU-L：　15.0	5.3.5.2-1 評価
FCR-00-01/CB88 （米国ほか）	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較	未熟児無症候性 PDA ・在胎期間 30 週以下 ・出生時体重 500-1000 g ・生後 72 時間未満	IBU-L : 10-5-5 mg/kg を 24 時間間隔で静脈内投与（3 回） PL：生理食塩水を 24 時間間隔で静脈内投与（3 回）	10-15 分	IBU-L：　68 PL：　68	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	IBU-L：　25.0 PL：　48.5	5.3.5.1-1 参考
FCR-00-01/CB88A （ベルギー）	インドメタシン・無治療対照 無作為化 非盲検 群間比較	未熟児 PDA ・在胎期間 33 週以下 ・呼吸窮迫症候群を伴う早産児	IBU-DL：10-5-5 mg/kg を 24 時間間隔で静脈内投与（3 回） IND：0.2 mg/kg を 12 時間間隔で静脈内投与（3 回） 無治療：適宜補液療法を行う	15 分	IBU-DL：73 IND：　73 無治療：　64	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	IBU-DL：　26.0 IND：　20.5 無治療：　39.1	5.3.5.1-2 参考
FCR-00-01/CB88B （ベルギー）	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較	未熟児 ・在胎期間 30 週以下 ・生後 6 時間未満	IBU-DL : 10-5-5 mg/kg 又は PL を 24 時間間隔で静脈内投与（3 回）	15 分	IBU-DL : 215 PL：　218	・脳室内出血（IVH）及び脳室周囲白質軟化症（PVL）を伴う未熟児の割合 ・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	・IVH を伴う割合 IBU-DL：32.1 PL：　33.6 ・PVL を伴う割合 IBU-DL：　5.3 PL：　3.7 ・救済治療の割合 IBU-DL　：5.6 PL：　21.1	5.3.5.4-1 参考

PDA：動脈管開存症、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
10-5-5 mg/kg　：イブプロフェンの用量として 1 回目 10 mg/kg、2 回目 5 mg/kg、3 回目 5 mg/kg を順次投与

表 2.7.3-22　臨床的有効性に関する参考文献の要約（無作為化比較試験）

筆頭著者 （公表年度）	試験 デザイン	対象疾患 選択基準	用法・用量 （投与回数）	静注 時間/回	投与例数	主たる エンドポイント	結果 動脈管未閉鎖率	参考 文献
Adamska 2005	無作為化 二重盲検 群間比較	未熟児 PDA ・在胎期間 33 週未満 ・出生時体重 1,500 g 未満 ・生後 72 時間以内	IBU：10-5-5 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回） IND：0.2 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回）	15 分	IBU：　16 IND：　19	動脈管閉鎖の 割合	IBU：　31.3 IND：　21.1	18
Gimeno Navarro 2005	無作為化 群間比較	未熟児症候性 PD ・在胎期間 34 週未満	IBU：10-5-5 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回） IND：0.2 mg/kg、12 時間間隔で静注（3 回）	20 分 30 分	IBU：　23 IND：　24	動脈管閉鎖の 割合	IBU：　17.4 IND：　12.5	19
Hammerman 2008	無作為化 群間比較	未熟児 PDA ・在胎期間 33 週以下 ・出生時体重 1,750 g 以下 ・生後 36-72 時間	IBU-DL：10-5-5 mg/kg、24 時間間隔静注（3 回） IND：17 μg /kg/hr、36 時間持続静注	15 分 36 時間 持続静注	IBU-DL：32 IND：　31	動脈管閉鎖の 割合	IBU-DL：40.6 IND：　25.8	20
Lago 2002	無作為化 群間比較	未熟児 PDA ・在胎期間 23-34 週 ・生後 48-72 時間	IBU-DL：10-5-5 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回） IND：0.2 mg/kg、12 時間間隔で静注（3 回）	15 分	IBU-DL：94 IND：　81	動脈管閉鎖の 割合	IBU-DL：26.6 IND：　30.9	21
Mosca 1997	無作為化 群間比較	未熟児 PDA ・在胎期間 31 週未満	IBU-DL：10 mg/kg　静注（1 回） IND：0.2 mg/kg、静注（1 回）	1 分	IBU-DL：　8 IND：　8	動脈管閉鎖の 割合	IBU-DL：0.0 IND：　0.0	9
Patel 1995	無作為化 群間比較	未熟児 PDA ・在胎期間 23-28 週	IBU：10 又は 5 mg/kg、静注（1 回） IND：0.1 mg/kg 、静注（1 回）	15 分	IBU：　18 IND：　15	動脈管閉鎖の 割合	IBU：　44.4 IND：　40.0	22
Patel 2000	無作為化 群間比較	未熟児 PDA	IBU：10-5-5 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回） IND：生後 2-7 日未熟児では 0.2 mg/kg、12 時間間隔で静注（3 回）、生後 8 日以上の未熟児では 0.2-0.25-0.25mg/kg、12 時間間隔で静注（3 回）	15 分	IBU：　18 IND：　15	動脈管閉鎖の 割合	IBU：　22.2 IND：　6.7	8
Pezzati 1999	無作為化 群間比較	未熟児 PDA ・在胎期間 33 週未満	IBU：10-5-5 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回） IND：0.2-0.1-0.1 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回）	15 分	IBU：　9 IND：　8	動脈管閉鎖の 割合	IBU：　0.0 IND：　0.0	12
Plavka 2000	無作為化 群間比較	未熟児 PDA ・在胎期間 32 週以下 ・出生時体重 1,500 g 未満	IBU：8 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回） IND：0.2 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回）	30 分	IBU：　21 IND：　20	動脈管閉鎖の 割合	IBU：　14.3 IND：　10.0	23

表 2.7.3-22　臨床的有効性に関する参考文献の要約（無作為化比較試験）（続き）

筆頭著者 （公表年度）	試験 デザイン	対象疾患 選択基準	用法・用量（投与回数）	静注 時間/回	投与例数	主たる エンドポイント	結果 動脈管未閉鎖率	参考 文献
Su P-H 2003	無作為化 群間比較	未熟児 PDA ・在胎期間 32 週以下 ・出生時体重 1,500 g 以下	IBU-DL：10-5-5 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回） IND：0.2 mg/kg、12 時間間隔で静注（3 回）	30 分	IBU-DL：32 IND：　31	動脈管閉鎖の 割合	IBU-DL：15.6 IND：　19.4	24
Su B-H 2008	無作為化 群間比較	未熟児 PDA ・在胎期間 28 週以下 ・生後 24 時間未満	IBU-DL：10-5-5 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回） IND：0.2-0.1-0.1 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回）	15 分	IBU-DL：60 IND：　59	動脈管閉鎖の 割合	IBU-DL：25.0 IND：　23.7	25
Van Overmeire 1997	無作為化 群間比較	未熟児 PDA ・在胎期間 33 週未満 ・生後 48-72 時間	IBU-DL：10-5-5 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回） IND：0.2 mg/kg、12 時間間隔で静注（3 回）	15 分	IBU-DL：20 IND：　20	動脈管閉鎖の 割合	IBU-DL：20.0 IND：　25.0	26
Van Overmeire （2000）[a]	無作為化 群間比較	未熟児 PDA ・在胎期間 32 週以下 ・生後 2-4 日	IBU-DL：10-5-5 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回） IND：0.2 mg/kg、12 時間間隔で静注（3 回）	15 分	IBU-DL：74 IND：　74	動脈管閉鎖の 割合	IBU-DL：29.7 IND：　33.8	27
Aranda （2009）[b]	無作為化 二重盲検 群間比較	未熟児 PDA ・在胎期間 30 週以下 ・生後 72 時間未満	IBU-L：10-5-5 mg/kg、24 時間間隔で静注（3 回） PL：生理食塩水を 24 時間間隔で静注（3 回）	10 分	IBU-L：　68 PL：　68	救済治療を必要 とした未熟児の 割合	IBU-L：　25.0 PL：　48.5	29

PDA：動脈管開存症、IBU：イブプロフェン、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

10-5-5 mg/kg：イブプロフェンの用量として 1 回目 10 mg/kg、2 回目 5 mg/kg、3 回目 5 mg/kg を順次投与

0.2-0.1-0.1 mg/kg 又は 0.2-0.25-0.25：インドメタシンを 1 回目 0.2 mg/kg、2 回目 0.1 又は 0.25 mg/kg、3 回目 0.1 又は 0.25 mg/kg を順次投与

a：FCR-00-01/ CB88A 試験（参考資料 5.3.5.1-2）の公表文献

b：FCR-00-01/ CB88 試験（評価資料 5.3.5.1-1）の公表文献

イブリーフ®静注 20 mg

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

千寿製薬株式会社

目 次

2.7.4 臨床的安全性の概要 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2.7.4.2 有害事象 9
2.7.4.2.1 有害事象の解析 9
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 11
2.7.4.2.1.2 死亡 70
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 79
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 107
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 116
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 119
2.7.4.3 臨床検査値の評価 120
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目 140
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 153
2.7.4.5.1 内因性要因 153
2.7.4.5.2 外因性要因 161
2.7.4.5.3 薬物相互作用 161
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 161
2.7.4.5.5 過量投与 161
2.7.4.5.6 薬物乱用 161
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 162
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 162
2.7.4.6 市販後データ 163
2.7.4.7 付録 165

略語一覧表

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	Amplitude	振幅
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CPAP	Continuous positive airway pressure	持続的気道陽圧法
CRF	Case report form	症例報告書
CRIB	Clinical risk index for babies	－
CVD	Cardio-vascular dysfunction	－
FiO_2	Fraction of inspired oxgen	吸気中酸素濃度
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ－グルタミルトランスペプチダーゼ
HFO	High frequency oscillation	高頻度振動喚気法
IVH	Intraventricular hemorrhage	脳室内出血
MAP	Mean airway pressure	平均気道圧
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/J	ICH国際医薬用語集日本語版
NCPAP	Nasal continuous positive airway pressure	経鼻持続的気道陽圧法
NDPAP	Nasal directional positive airway pressure	経鼻呼気吸気変換方式気道陽圧法
NEC	Necrotizing enterocolitis	壊死性腸炎
NS	Not significant	有意差なし
PDA	Patent ductus arteriosus	動脈管開存症
PEEP	Positive end expiratory pressure	呼気終末陽圧
PIP	Peak inspiratory pressure	最高気道内圧
PT	Prefered term	基本語
RR	Respiratory rate	呼吸回数
SIMV	Synchronized intermittent mandantory ventilation	同期式間欠的強制換気
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO_2	Percutaneous oxgen saturation	酸素飽和度

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本薬の安全性は、日本人未熟児動脈管開存症（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）、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）における成績に基づき評価した。

また、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。

臨床的安全性試験の概要を表 2.7.4-1 に示した。

表 2.7.4-1　臨床的安全性試験の概要

試験の種類 （実施国）	試験番号	試験の目的	試験 デザイン	対象	投与方法 投与経路	投与 回数	投与例数	試験の進行状況 ／報告書の種類	資料番号 資料区分
オープンラベル試験 （日本）	SJP-0129/3-01	有効性、安全性及び薬物動態の検討	オープンラベル 第III相試験	在胎期間32週未満の未熟児PDA	イブプロフェンL-リシン10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）を15分以上1時間以内に24時間間隔で静脈内投与	3回 投与	20例	完了／ 完全な報告書	5.3.5.2-1 評価
二重盲検比較試験 （米国他）	FCR-00-01/CB88	有効性、安全性及び薬物動態の検討	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較 第III相試験	在胎期間30週以下の未熟児PDA	イブプロフェンL-リシン10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）又はプラセボを24時間間隔で10～15分かけて静脈内投与	3回 投与	イブプロフェンL-リシン：68例 プラセボ：68例 （計136例）	完了／ 完全な報告書	5.3.5.1-1 参考
無作為化比較試験 （ベルギー）	FCR-00-01/CB88A	有効性及び安全性の検討	インドメタシン／無治療対照 無作為化 非盲検 群間比較 第III相試験	在胎期間33週以下の未熟児PDA	イブプロフェンD,L-リシン10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）を24時間間隔、インドメタシンを0.2 mg/kgを12時間間隔で、それぞれ15分かけて静脈内投与	3回 投与	イブプロフェンD,L-リシン：73例 インドメタシン：73例 無治療　：64例 （計210例）	完了／ 完全な報告書	5.3.5.1-2 参考
二重盲検比較試験 （ベルギー）	FCR-00-01/CB88B	予防効果及び安全性の検討	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較 第III相試験	在胎期間30週以下の未熟児	イブプロフェンD,L-リシン10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）又はプラセボを24時間間隔で15分かけて静脈内投与。予防投与後に動脈管が開存している場合、インドメタシン（0.2 mg/kgを12時間間隔で3回）又はイブプロフェンD,L-リシン（用法・用量は予防投与と同様）を投与。	3回 投与	イブプロフェンD,L-リシン：215例 プラセボ　：218例 （合計433例）	完了／ 完全な報告書	5.3.5.4-1 参考

1) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-1）

当該試験は、在胎期間 30 週以下の外国人未熟児 PDA 患者を対象とした本薬の有効性及び安全性をプラセボを対照に検討した試験である。

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、投与回数は 3 回であった。

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、並びに未熟児網膜症、気管支肺異形成、脳室周囲白質軟化症及び死亡の有無を用いて評価した。なお、安全性解析対象集団は事前に定義していない。

2) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-2）

当該試験は、在胎期間 33 週以下の外国人未熟児 PDA 患者を対象としたイブプロフェン D,L-リシンの有効性及び安全性をインドメタシン及び無治療を対照に検討した試験である。

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、投与回数は 3 回であった。

安全性は、非重篤で重要な有害事象、重篤な有害事象、壊死性腸炎、頭蓋内超音波検査、肺出血、肺高血圧症、水分摂取量、尿量、臨床検査、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、脈拍数、呼吸数、体重、呼吸機能、並びに未熟児網膜症、気管支肺異形成、脳室周囲白質軟化症及び死亡の有無を用いて評価した。なお、安全性解析対象集団は事前に定義していない。

3) オープンラベル試験（試験番号：SJP-0129/3-01、資料番号：評価資料 5.3.5.2-1）

当該試験は、在胎期間 32 週未満の日本人未熟児 PDA 患者を対象とした本薬の非盲検試験である。

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、投与回数が 3 回であった。

安全性は、有害事象、血圧、呼吸数、体重、水分摂取量、尿量、臨床検査、心臓超音波検査、消化器症状、呼吸データ、頭蓋内超音波検査、肺出血及び肺高血圧症を用いて評価した。

4) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.4-1）

当該試験は、在胎期間 30 週以下の外国人未熟児を対象としたイブプロフェン D,L-リシンの予防効果及び安全性をプラセボを対照に検討した試験である。

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、投与回数は 3 回であった。

安全性は、非重篤で重要な有害事象、重篤な有害事象、壊死性腸炎、頭蓋内超音波検査、肺出血、肺高血圧症、水分摂取量、尿量、臨床検査、体重、呼吸機能、並びに未熟児網膜症、気管支肺異形成、脳室周囲白質軟化症及び死亡の有無を用いて評価した。なお、安全性解析対象集団は事前に定義していない。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

日本人未熟児 PDA 患者、外国人未熟児 PDA 患者及び外国人未熟児における曝露状況の要約統計量を表 2.7.4-2 に示した。

日本人未熟児 PDA 患者（試験番号：SJP-0129/3-01）における曝露状況（以下、平均値±標準偏差）は 1 回目 9.991±0.032 mg/kg、2 回目 5.003±0.029 mg/kg、3 回目 5.001±0.029 mg/kg、投与例数は 20 例であった。

外国人未熟児 PDA 患者（試験番号：FCR-00-01/CB88）における曝露状況（以下、平均値±標準偏差）は 1 回目 8.0±1.3 mg、2 回目 4.0±0.6 mg、3 回目 4.0±0.6 mg、投与例数は 68 例であった。

外国人未熟児 PDA 患者（試験番号：FCR-00-01/CB88A）における曝露状況（以下、平均値±標準偏差）は 1 回目 12.4±3.9 mg、2 回目 6.4±2.2 mg、3 回目 6.4±1.9 mg、投与例数は 73 例であった。

外国人未熟児（試験番号：FCR-00-01/CB88B）における曝露状況（以下、平均値±標準偏差）は 1 回目 10.3±3.1 mg、2 回目 5.2±1.8 mg、3 回目 5.2±1.6 mg、投与例数は 207 例であった。

表 2.7.4-2　未熟児 PDA 患者等における曝露状況の要約統計量

試験番号	用量(mg/kg)		
	1 回目	2 回目	3 回目
SJP-0129/3-01(N=20)	9.991±0.032	5.003±0.029	5.001±0.029

CTD5.3.5.2-1 表 12-3 を改変

表 2.7.4-2　未熟児 PDA 患者等における曝露状況の要約統計量（続き）

試験番号	用量(mg)		
	1 回目	2 回目	3 回目
FCR-00-01/CB88(N=68)	8.0±1.3	4.0±0.6	4.0±0.6
FCR-00-01/CB88A(N=73)	12.4±3.9	6.4±2.2	6.4±1.9
FCR-00-01/CB88B(N=207)	10.3±3.1	5.2±1.8	5.2±1.6

CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 19、CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 19、及び CTD5.3.5.4-1 Appendix Table 16 を改変

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

日本人未熟児 PDA 患者（試験番号：SJP-0129/3-01）、外国人未熟児 PDA 患者（試験番号：FCR-00-01/CB88、FCR-00-01/CB88A）及び外国人未熟児（試験番号：FCR-00-01/CB88B）における人口統計学的特性の要約統計量を表 2.7.4-3 に示した。

在胎期間（以下、平均値）は 25.1～29.1 週、出生時体重は 875.2～1256.9 g、1 分アプガースコアは 3.7～5.4、5 分アプガースコアは 5.7～7.8、CRIB スコアは 4.5～5.3 であった。また、性別（男・女）はおよそ同数であった。

表 2.7.4-3　未熟児 PDA 患者等における人口統計学的特性の要約統計量

項目	試験番号			
	FCR-00-01/CB88 (N=68) [a]	FCR-00-01/CB88A (N=73) [b]	SJP-0129/3-01 (N=20)	FCR-00-01/CB88B (N=215) [c]
在胎期間(週)				
平均値(標準偏差)	26.1(1.30)	29.1(2.4)	28.53(1.64)	28.1(1.7)
出生時体重(g)				
平均値(標準偏差)	798.5(128.74)	1256.9(388.0)	1053.0(224.9)	1046.7(313.9)
性別[n(%)]				
男性	32(47.1)	41(56.2)	7 (35.0)	109(50.7)
女性	36(52.9)	32(43.8)	13 (65.0)	106(49.3)
1 分アプガースコア	(n=67)	(n=68)		
平均値(標準偏差)	4.3(2.6)	5.4(2.5)	－	－
5 分アプガースコア	(n=67)	(n=64)		
平均値(標準偏差)	6.7(2.1)	7.5(2.0)	－	－

CTD5.3.5.1-1 Table 5、CTD5.3.5.1-2 Table 5、CTD5.3.5.2-1 表 12-2、CTD5.3.5.4-1 Table 5 を改変

－：該当データなし

a：イブプロフェン L-リシン群の人口統計学的特性を表示

b：イブプロフェン D,L-リシン群の人口統計学的特性を表示

c：イブプロフェン D,L-リシン群の人口統計学的特性を表示

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

試験ごとの有害事象の程度、因果関係の判断基準、重篤な有害事象の定義、及び重要な有害事象の定義を以下に示した。

1) 有害事象の程度

表 2.7.4-4 試験別有害事象の程度

対象	試験番号	定義
未熟児 PDA	FCR-00-01/CB88	「mild」「moderate」「severe」「life-threatening」の 4 段階
	FCR-00-01/CB88A	「mild」「moderate」「severe」の 3 段階
	SJP-0129/3-01	「軽度」「中等度」「重度」の 3 段階
未熟児	FCR-00-01/CB88B	「mild」「moderate」「severe」の 3 段階

2) 因果関係の判定基準

表 2.7.4-5 試験別因果関係の判定基準

対象	試験番号	定義
未熟児 PDA	FCR-00-01/CB88	「probable」「possible」「probably not」「not related」の 4 段階
	FCR-00-01/CB88A	「probable」「possible」「probably not」「not related」の 4 段階
	SJP-0129/3-01	「無」「有」の 2 段階
未熟児	FCR-00-01/CB88B	「probable」「possible」「probably not」「not related」の 4 段階

※以下の試験における定義を次のように読み替える。

［FCR-00-01/CB88 試験、FCR-00-01/CB88A 試験、FCR-00-01/CB88B 試験］

probable：おそらく関連あり、possible：関連の可能性あり、probable not：おそらく関連なし、not related：関連なし

3) 重篤な有害事象の定義

表 2.7.4-6　試験別重篤な有害事象の定義

対象	試験番号	定義
未熟児 PDA	FCR-00-01/CB88	· resulted in death · life-threatening · required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization · resulted in persistent or significant disability or incapacity · congenital anomaly or birth defect · may have jeopardized the subject or may have required intervention to prevent one of the other outcomes
	FCR-00-01/CB88A	· resulted in death · life-threatening · required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization · resulted in persistent or significant disability or incapacity · congenital anomaly or birth defect · may have jeopardized the subject or may have required intervention to prevent one of the other outcomes
	SJP-0129/3-01	· 死亡症例 · 死亡につながるおそれ（有害事象発生時に被験者が死の危険にさらされた） · 障害（日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの） · 障害につながるおそれ · 治療のための入院 · 治療のための入院期間の延長 · 上記の 6 項目に準じて、重篤であると認めた症例 · 後世代における先天性の疾病又は異常 なお、以下に記載する理由での入院については重篤な有害事象とはみなさない。 · 本治験の対象疾患に関する予定されていた治療又は観察のための入院であり、状態の悪化を伴わない場合 · 本治験の対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は治験参加前から計画された治療のための入院であり、治験薬の投与開始以降に悪化していない場合 · 全身状態の悪化を伴わない、社会的事由及び介護者の一時休息のための入院
未熟児	FCR-00-01/CB88B	· resulted in death · life-threatening · required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization · resulted in persistent or significant disability or incapacity · congenital anomaly or birth defect · may have jeopardized the subject or may have required intervention to prevent one of the other outcomes

4) 重要な有害事象の定義

以下の事象を重要な有害事象とした。

(1) 中止に至った有害事象

(2) 壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症、脳室内出血

(3) 高ビリルビン血症

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

1) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-1）

(1) 同意取得時から最終投与後 30 日目まで（プロトコルで設定した収集期間）に発現した有害事象

外国人未熟児 PDA 患者を対象に、イブプロフェン 10 mg、5 mg/kg 及び 5 mg/kg 静脈内投与時の安全性を検討した。当該試験における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約を表 2.7.4-7 に、有害事象（非重篤で重要な有害事象及び重篤な有害事象の合算：以下、「有害事象」）の要約を表 2.7.4-8 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例数（発現率）はそれぞれ 60 例（88.2%）及び 63 例（92.6%）で、その発現率に有意な差は認めれらなかった。イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 62 例（91.2%）及び 65 例（95.6%）であった。

非重篤で重要な有害事象のうち、頻度の高い器官別大分類（SOC）別有害事象（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≥10%）は、「血液およびリンパ系障害（36.8% vs 26.5%）」「先天性、家族性および遺伝性障害（10.3% vs 1.5%）」「胃腸障害（22.1 %vs 23.5%）」「一般・全身障害および投与部位の状態（10.3% vs 5.9%）」「肝胆道系障害（17.6% vs 17.6%）」「感染症および寄生虫症（55.9% vs 42.6%）」「傷害、中毒および処置合併症（7.4% vs 11.8%）」「臨床検査（38.2% vs 38.2%）」「代謝および栄養障害（45.6% vs 51.5%）」「神経系障害（19.1% vs 23.5%）」「腎および尿路障害（10.3% vs 8.8%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（45.6% vs 42.6%）」「血管障害（11.8% vs 17.6%）」であった。

有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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≥10%）は、「胃腸障害（33.8% vs 25.0%）」「一般・全身障害および投与部位の状態（11.8% vs 5.9%）」「感染症および寄生虫症（63.2% vs 55.9%）」「肝胆道系障害（17.6% vs 17.6%）」「血液およびリンパ系障害（38.2% vs 27.9%）」「血管障害（11.8% vs 19.1%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（50.0% vs 50.0%）」「傷害、中毒および処置合併症（7.4% vs 11.8%）」「神経系障害（32.4% vs 33.8%）」「腎および尿路障害（10.3% vs 8.8%）」「先天性、家族性および遺伝性障害（11.8% vs 10.3%）」「代謝および栄養障害（45.6% vs 51.5%）」「臨床検査（39.7% vs 41.2%）」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であった非重篤で重要な有害事象発現率（5%以上の差）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。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有害事象発現率（5%以上の差）は、「新生児敗血症（42.6% vs 35.3%）」「新生児肺炎（13.2% vs 7.4%）」「新生児貧血（30.9% vs 20.6%）」及び「新生児脳室内出血

（29.4% vs 23.5%）」であった。

表 2.7.4-7 外国人未熟児PDA患者における同意取得時から最終投与後30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
非重篤で重要な有害事象発現例数	60(88.2)	63(92.6)
血液およびリンパ系障害	25(36.8)	18(26.5)
新生児貧血	21(30.9)	14(20.6)
新生児血小板減少症	4(5.9)	5(7.4)
凝血異常	0(0.0)	1(1.5)
好中球減少症	1(1.5)	0(0.0)
心臓障害	5(7.4)	4(5.9)
新生児頻脈	3(4.4)	0(0.0)
新生児徐脈	0(0.0)	2(2.9)
心不全	1(1.5)	0(0.0)
心嚢液貯留	0(0.0)	1(1.5)
上室性期外収縮	1(1.5)	0(0.0)
頻脈	0(0.0)	1(1.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	7(10.3)	1(1.5)
動脈管開存症	3(4.4)	0(0.0)
新生児副腎機能不全	2(2.9)	0(0.0)
心房中隔欠損症	1(1.5)	1(1.5)
心室中隔欠損症	1(1.5)	0(0.0)
内分泌障害	0(0.0)	2(2.9)
甲状腺機能低下症	0(0.0)	2(2.9)
眼障害	0(0.0)	2(2.9)
眼脂	0(0.0)	1(1.5)
未熟児網膜症	0(0.0)	1(1.5)
胃腸障害	15(22.1)	16(23.5)
腹部膨満	4(5.9)	6(8.8)
胃食道逆流性疾患	3(4.4)	3(4.4)
新生児壊死性腸炎	0(0.0)	3(4.4)
機能性胃腸障害	1(1.5)	2(2.9)
胃炎	1(1.5)	1(1.5)
イレウス	1(1.5)	1(1.5)
臍径ヘルニア	1(1.5)	1(1.5)
嘔吐	2(2.9)	0(0.0)
消化管運動障害	2(2.9)	0(0.0)
裂肛	0(0.0)	1(1.5)
上部消化管出血	0(0.0)	1(1.5)
消化管運動低下	1(1.5)	0(0.0)

表 2.7.4-7 外国人未熟児PDA患者における同意取得時から最終投与後30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェンL-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(10.3)	4(5.9)
全身性浮腫	2(2.9)	0(0.0)
カテーテル留置部位紅斑	2(2.9)	0(0.0)
注入部位反応	1(1.5)	1(1.5)
ヘルニア	1(1.5)	0(0.0)
浮腫	1(1.5)	0(0.0)
発熱	0(0.0)	1(1.5)
注射部位虚血	1(1.5)	0(0.0)
カテーテル留置部位出血	0(0.0)	1(1.5)
カテーテル留置部位浮腫	1(1.5)	0(0.0)
体温調節障害	0(0.0)	1(1.5)
肝胆道系障害	12(17.6)	12(17.6)
新生児高ビリルビン血症	11(16.2)	10(14.7)
新生児胆汁うっ滞	1(1.5)	1(1.5)
胆汁うっ滞性黄疸	0(0.0)	1(1.5)
感染症および寄生虫症	38(55.9)	29(42.6)
新生児敗血症	21(30.9)	15(22.1)
新生児肺炎	9(13.2)	5(7.4)
新生児尿路感染症	6(8.8)	3(4.4)
気管気管支炎	2(2.9)	2(2.9)
新生児感染	3(4.4)	1(1.5)
臍炎	0(0.0)	3(4.4)
気道感染	1(1.5)	2(2.9)
医療機器関連感染	0(0.0)	2(2.9)
膿瘍	0(0.0)	1(1.5)
カンジダ性おむつ皮疹	1(1.5)	0(0.0)
眼感染	1(1.5)	0(0.0)
ブドウ球菌性眼感染	0(0.0)	1(1.5)
皮膚真菌感染	1(1.5)	0(0.0)
ロタウイルス胃腸炎	1(1.5)	0(0.0)
口腔カンジダ症	1(1.5)	0(0.0)
骨髄炎	0(0.0)	1(1.5)
中耳炎	0(0.0)	1(1.5)
咽頭クラミジア感染	1(1.5)	0(0.0)
鼻炎	0(0.0)	1(1.5)
四肢膿瘍	1(1.5)	0(0.0)
ブドウ球菌性菌血症	0(0.0)	1(1.5)
皮膚カンジダ	0(0.0)	1(1.5)
ブドウ球菌感染	1(1.5)	0(0.0)
新生児髄膜炎	0(0.0)	1(1.5)

表 2.7.4-7 外国人未熟児PDA患者における同意取得時から最終投与後30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェンL-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
ウレアプラズマ感染	0(0.0)	1(1.5)
細菌性結膜炎	1(1.5)	0(0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	0(0.0)	1(1.5)
ブドウ球菌性尿路感染	1(1.5)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5(7.4)	8(11.8)
医療機器関連合併症[a]	4(5.9)	6(8.8)
水疱[b]	1(1.5)	0(0.0)
処置後合併症	0(0.0)	1(1.5)
気管出血	0(0.0)	1(1.5)
臨床検査	26(38.2)	26(38.2)
血中尿素増加	6(8.8)	4(5.9)
血中ブドウ糖増加	2(2.9)	5(7.4)
酸素飽和度低下	4(5.9)	3(4.4)
便潜血陽性	2(2.9)	4(5.9)
血小板数減少	3(4.4)	3(4.4)
血中ビリルビン増加	2(2.9)	2(2.9)
血中重炭酸塩減少	2(2.9)	1(1.5)
C-反応性蛋白増加	2(2.9)	1(1.5)
心雑音	2(2.9)	1(1.5)
ヘモグロビン減少	1(1.5)	2(2.9)
血中カルシウム減少	1(1.5)	1(1.5)
血中クレアチニン増加	1(1.5)	1(1.5)
血中カリウム減少	1(1.5)	1(1.5)
血中カリウム増加	2(2.9)	0(0.0)
白血球数減少	1(1.5)	1(1.5)
尿量減少	1(1.5)	1(1.5)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	1(1.5)	1(1.5)
抱合ビリルビン増加	1(1.5)	0(0.0)
血中クレアチン増加	1(1.5)	0(0.0)
血液ガス異常	0(0.0)	1(1.5)
血中ブドウ糖減少	1(1.5)	0(0.0)
血圧上昇	1(1.5)	0(0.0)
血中ナトリウム減少	0(0.0)	1(1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	1(1.5)
ヘマトクリット減少	0(0.0)	1(1.5)
体重減少	1(1.5)	0(0.0)
白血球数増加	0(0.0)	1(1.5)
血小板数増加	1(1.5)	0(0.0)
血中アルカリフォスファターゼ増加	1(1.5)	0(0.0)

表 2.7.4-7 外国人未熟児PDA患者における同意取得時から最終投与後30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェンL-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
代謝および栄養障害	31(45.6)	35(51.5)
代謝性アシドーシス	13(19.1)	16(23.5)
高血糖	11(16.2)	12(17.6)
新生児低ナトリウム血症	12(17.6)	11(16.2)
選択的摂食障害 [c]	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)
高ナトリウム血症	5(7.4)	2(2.9)
高カリウム血症	2(2.9)	4(5.9)
アシドーシス	0(0.0)	4(5.9)
低カリウム血症	2(2.9)	2(2.9)
高カルシウム血症	0(0.0)	2(2.9)
高マグネシウム血症	2(2.9)	0(0.0)
低アルブミン血症	1(1.5)	1(1.5)
低リン酸血症	1(1.5)	1(1.5)
低クロール血症	1(1.5)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3(4.4)	4(5.9)
くる病	0(0.0)	3(4.4)
骨軟化症	2(2.9)	0(0.0)
局所腫脹 [d]	1(1.5)	0(0.0)
骨溶解	0(0.0)	1(1.5)
神経系障害	13(19.1)	16(23.5)
新生児脳室内出血	11(16.2)	9(13.2)
新生児痙攣	1(1.5)	4(5.9)
脳室拡張	1(1.5)	2(2.9)
筋緊張低下	0(0.0)	1(1.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	5(7.4)	5(7.4)
新生児黄疸	4(5.9)	5(7.4)
胎便異常	1(1.5)	0(0.0)
腎および尿路障害	7(10.3)	6(8.8)
腎不全	2(2.9)	2(2.9)
新生児腎障害	2(2.9)	1(1.5)
血尿	1(1.5)	1(1.5)
新生児腎不全	1(1.5)	1(1.5)
乏尿	1(1.5)	0(0.0)
急性腎障害	0(0.0)	1(1.5)
生殖系および乳房障害	0(0.0)	1(1.5)
陰嚢水瘤 [e]	0(0.0)	1(1.5)

表 2.7.4-7 外国人未熟児PDA患者における同意取得時から最終投与後30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31(45.6)	29(42.6)
乳児無呼吸	19(27.9)	18(26.5)
新生児呼吸窮迫症候群	3(4.4)	9(13.2)
肺障害	4(5.9)	5(7.4)
呼吸不全	4(5.9)	3(4.4)
新生児無気肺	3(4.4)	1(1.5)
新生児呼吸性アシドーシス	2(2.9)	2(2.9)
呼吸性アシドーシス	1(1.5)	3(4.4)
気管支痙攣	2(2.9)	1(1.5)
新生児低酸素症	1(1.5)	2(2.9)
新生児肺水腫	2(2.9)	1(1.5)
高炭酸ガス血症	1(1.5)	1(1.5)
間質性肺気腫症候群	1(1.5)	1(1.5)
咽頭狭窄	0(0.0)	1(1.5)
新生児呼吸抑制	1(1.5)	0(0.0)
新生児呼吸不全	1(1.5)	0(0.0)
気胸	1(1.5)	0(0.0)
肺出血	0(0.0)	1(1.5)
新生児頻呼吸	0(0.0)	1(1.5)
上気道分泌増加	0(0.0)	1(1.5)
皮膚および皮下組織障害	6(8.8)	3(4.4)
おむつ皮膚炎	2(2.9)	1(1.5)
紅斑	3(4.4)	0(0.0)
皮膚脆弱性	1(1.5)	2(2.9)
皮膚刺激	1(1.5)	0(0.0)
皮膚病変	0(0.0)	1(1.5)
臍紅斑	1(1.5)	0(0.0)
血管障害	8(11.8)	12(17.6)
新生児低血圧	7(10.3)	9(13.2)
末梢性虚血	0(0.0)	1(1.5)
末梢血管障害	0(0.0)	1(1.5)
血管痙攣	0(0.0)	1(1.5)
出血	1(1.5)	0(0.0)

MedDRA/J Ver.19.0、n(%)で表示。

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。

a：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の SOC では「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「傷害、中毒および処置合併症」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

b : 当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「皮膚および皮下組織障害」に該当するが、

当該試験の報告書作成時の集計では「傷害、中毒および処置合併症」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

c：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「精神障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「代謝および栄養障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

d：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の SOC では「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「筋骨格系および結合組織障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

e：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「先天性、家族性および遺伝性障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「生殖系および乳房障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 1002 を改変

表 2.7.4-8　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象及び重篤な有害事象の合算の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	62 (91.2)	65 (95.6)
胃腸障害	23 (33.8)	17 (25.0)
新生児壊死性腸炎	7 (10.3)	8 (11.8)
腹部膨満	4 (5.9)	7 (10.3)
胃食道逆流性疾患	3 (4.4)	3 (4.4)
鼠径ヘルニア	1 (1.5)	1 (1.5)
機能性胃腸障害	1 (1.5)	2 (2.9)
腸管穿孔	2 (2.9)	0 (0.0)
イレウス	1 (1.5)	1 (1.5)
胃炎	1 (1.5)	1 (1.5)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	2 (2.9)	0 (0.0)
吐き戻し	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (2.9)	0 (0.0)
吸収不良	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動低下	1 (1.5)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児下痢	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数減少	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (11.8)	4 (5.9)
カテーテル留置部位紅斑	2 (2.9)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性浮腫	2 (2.9)	0 (0.0)
注入部位反応	1 (1.5)	1 (1.5)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	1 (1.5)
カテーテル留置部位浮腫	1 (1.5)	0 (0.0)
ヘルニア	1 (1.5)	0 (0.0)
穿刺部位出血	1 (1.5)	0 (0.0)
体温調節障害	0 (0.0)	1 (1.5)
注射部位虚血	1 (1.5)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (1.5)
浮腫	1 (1.5)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (1.5)
蘇生法	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	43 (63.2)	38 (55.9)
新生児敗血症	29 (42.6)	24 (35.3)
新生児肺炎	9 (13.2)	5 (7.4)
新生児カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	6 (8.8)	3 (4.4)
新生児感染	3 (4.4)	1 (1.5)
気管気管支炎	2 (2.9)	2 (2.9)

表 2.7.4-8　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象及び重篤な有害事象の合算の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
ウレアプラズマ感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌感染	1 (1.5)	1 (1.5)
医療機器関連感染	0 (0.0)	1 (1.5)
医療機器関連敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	1 (1.5)	0 (0.0)
気道感染	1 (1.5)	2 (2.9)
臍炎	0 (0.0)	3 (4.4)
ロタウイルス胃腸炎	1 (1.5)	0 (0.0)
カンジダ性おむつ皮疹	1 (1.5)	0 (0.0)
シュードモナス感染	0 (0.0)	0 (0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性尿路感染	1 (1.5)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)
ライノウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭クラミジア感染	1 (1.5)	0 (0.0)
院内感染	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (1.5)	0 (0.0)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (1.5)
細菌性結膜炎	1 (1.5)	0 (0.0)
四肢膿瘍	1 (1.5)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児髄膜炎	0 (0.0)	1 (1.5)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.5)
中耳炎	0 (0.0)	1 (1.5)
腸球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚真菌感染	1 (1.5)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	1 (1.5)
肝胆道系障害	12 (17.6)	12 (17.6)
新生児高ビリルビン血症	11 (16.2)	10 (14.7)
新生児胆汁うっ滞	1 (1.5)	1 (1.5)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	1 (1.5)
眼障害	0 (0.0)	2 (2.9)
眼脂	0 (0.0)	1 (1.5)
未熟児網膜症	0 (0.0)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.4)	4 (5.9)
くる病	0 (0.0)	3 (4.4)
骨軟化症	2 (2.9)	0 (0.0)
強皮症	0 (0.0)	0 (0.0)
局所腫脹	1 (1.5)	0 (0.0)
骨溶解	0 (0.0)	1 (1.5)

表 2.7.4-8　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象及び重篤な有害事象の合算の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
血液およびリンパ系障害	26 (38.2)	19 (27.9)
新生児貧血	21 (30.9)	14 (20.6)
新生児血小板減少症	4 (5.9)	5 (7.4)
血小板減少症	1 (1.5)	2 (2.9)
凝血異常	0 (0.0)	1 (1.5)
好中球減少症	1 (1.5)	0 (0.0)
血管障害	8 (11.8)	13 (19.1)
新生児低血圧	7 (10.3)	10 (14.7)
新生児高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	2 (2.9)	0 (0.0)
血管痙攣	0 (0.0)	1 (1.5)
末梢血管障害	0 (0.0)	1 (1.5)
末梢性虚血	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (50.0)	34 (50.0)
乳児無呼吸	19 (27.9)	18 (26.5)
新生児呼吸窮迫症候群	4 (5.9)	11 (16.2)
気胸	2 (2.9)	2 (2.9)
呼吸不全	6 (8.8)	3 (4.4)
肺障害	4 (5.9)	5 (7.4)
新生児無気肺	3 (4.4)	1 (1.5)
肺出血	0 (0.0)	3 (4.4)
呼吸性アシドーシス	1 (1.5)	3 (4.4)
新生児呼吸性アシドーシス	2 (2.9)	2 (2.9)
気管支痙攣	2 (2.9)	1 (1.5)
新生児低酸素症	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児肺水腫	2 (2.9)	1 (1.5)
間質性肺気腫症候群	1 (1.5)	1 (1.5)
高炭酸ガス血症	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児呼吸抑制	1 (1.5)	0 (0.0)
咽頭狭窄	0 (0.0)	1 (1.5)
気管支肺異形成症	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸補助筋の動員	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道性喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道分泌増加	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児仮死	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児吸引	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸不全	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児低換気	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児頻呼吸	0 (0.0)	1 (1.5)
乳び胸	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5 (7.4)	8 (11.8)
医療機器関連合併症	4 (5.9)	6 (8.8)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
処置後合併症	0 (0.0)	1 (1.5)

表 2.7.4-8　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象及び重篤な有害事象の合算の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
水疱	1 (1.5)	0 (0.0)
心臓障害	5 (7.4)	5 (7.4)
新生児徐脈	0 (0.0)	2 (2.9)
新生児頻脈	3 (4.4)	0 (0.0)
心不全	1 (1.5)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (1.5)	0 (0.0)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (1.5)
心室拡張	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (1.5)
心房血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害	22 (32.4)	23 (33.8)
新生児脳室内出血	20 (29.4)	16 (23.5)
脳室周囲白質軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児痙攣	1 (1.5)	4 (5.9)
水頭症	0 (0.0)	0 (0.0)
脳室拡張	1 (1.5)	2 (2.9)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張低下	0 (0.0)	1 (1.5)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (1.5)
腎および尿路障害	7 (10.3)	6 (8.8)
腎不全	2 (2.9)	2 (2.9)
血尿	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児腎障害	2 (2.9)	1 (1.5)
新生児腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (1.5)
高血圧性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)
腎石灰沈着症	0 (0.0)	0 (0.0)
乏尿	1 (1.5)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.5)
陰嚢水瘤	0 (0.0)	1 (1.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	8 (11.8)	7 (10.3)
動脈管開存症	5 (7.4)	6 (8.8)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)
心房中隔欠損症	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児副腎機能不全	2 (2.9)	0 (0.0)
心室中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	31 (45.6)	35 (51.5)
代謝性アシドーシス	13 (19.1)	16 (23.5)
高血糖	11 (16.2)	12 (17.6)
新生児低ナトリウム血症	12 (17.6)	11 (16.2)
新生児低血糖症	7 (10.3)	4 (5.9)
選択的摂食障害	7 (10.3)	8 (11.8)

表 2.7.4-8　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象及び重篤な有害事象の合算の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
低カルシウム血症	7 (10.3)	5 (7.4)
高ナトリウム血症	5 (7.4)	2 (2.9)
高カリウム血症	2 (2.9)	4 (5.9)
低アルブミン血症	1 (1.5)	1 (1.5)
低カリウム血症	2 (2.9)	2 (2.9)
アシドーシス	0 (0.0)	4 (5.9)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (2.9)
高マグネシウム血症	2 (2.9)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (1.5)	1 (1.5)
食物不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)
低クロール血症	1 (1.5)	0 (0.0)
内分泌障害	2 (2.9)	2 (2.9)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	2 (2.9)
副腎機能不全	2 (2.9)	1 (1.5)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	5 (7.4)	5 (7.4)
新生児黄疸	4 (5.9)	5 (7.4)
新生児多臓器不全	0 (0.0)	0 (0.0)
胎便異常	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (8.8)	3 (4.4)
おむつ皮膚炎	2 (2.9)	1 (1.5)
紅斑	3 (4.4)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児発疹	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚刺激	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (1.5)
臍紅斑	1 (1.5)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	27 (39.7)	28 (41.2)
血中ブドウ糖増加	2 (2.9)	5 (7.4)
血中尿素増加	6 (8.8)	4 (5.9)
酸素飽和度低下	5 (7.4)	3 (4.4)
血小板数減少	3 (4.4)	3 (4.4)
便潜血陽性	2 (2.9)	4 (5.9)
血中カリウム増加	2 (2.9)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (2.9)	2 (2.9)
C-反応性蛋白増加	2 (2.9)	1 (1.5)
ヘモグロビン減少	1 (1.5)	2 (2.9)
血中カルシウム減少	1 (1.5)	1 (1.5)
血中重炭酸塩減少	2 (2.9)	1 (1.5)
心雑音	2 (2.9)	1 (1.5)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	1 (1.5)	1 (1.5)
血液培養陽性	1 (1.5)	1 (1.5)
血中カリウム減少	1 (1.5)	1 (1.5)
血中クレアチニン増加	1 (1.5)	1 (1.5)

表 2.7.4-8　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象及び重篤な有害事象の合算の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
尿量減少	1 (1.5)	1 (1.5)
白血球数減少	1 (1.5)	1 (1.5)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血圧上昇	1 (1.5)	0 (0.0)
血液ガス異常	0 (0.0)	1 (1.5)
血小板数増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中アルカリフォスファターゼ増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	1 (1.5)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血中ブドウ糖減少	1 (1.5)	0 (0.0)
体重減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (1.5)
抱合ビリルビン増加	1 (1.5)	0 (0.0)

(2) 初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象

日本の臨床試験における有害事象と比較するため、外国における有害事象の収集期間を日本の試験と同様として集計し直し（以下再集計）て記載した。

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象及び因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）をそれぞれ表 2.7.4-9 及び表 2.7.4-10 に、有害事象及び因果関係を否定できない有害事象の要約（再集計）をそれぞれ表 2.7.4-11 及び表 2.7.4-12 に示した。なお、「関連なし」以外の非重篤で重要な有害事象を「因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象」、「関連なし」以外の有害事象を「因果関係を否定できない有害事象」とした。

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例数（発現率）はそれぞれ 55 例（80.9%）及び 59 例（86.8%）であった。非重篤で重要な有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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≥10%）は、「胃腸障害（14.7% vs 16.2%）」「一般・全身障害および投与部位の状態（10.3% vs 4.4%）」「感染症および寄生虫症（36.8% vs 27.9%）」「肝胆道系障害（13.2% vs 11.8%）」「血液およびリンパ系障害（36.8% vs 26.5%）」「血管障害（8.8% vs 14.7%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（36.8% vs 33.8%）」「神経系障害（17.6% vs 11.8%）」「代謝および栄養障害（44.1% vs 44.1%）」「臨床検査（32.4% vs 32.4%）」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であった非重篤で重要な有害事象発現率（5%以上の差）は、「新生児貧血（30.9% vs 20.6%）」及び「新生児脳室内出血（14.7% vs 7.4%）」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因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 24 例（35.3%）及び 23 例（33.8%）であった。因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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≥10%）は、「代謝および栄

養障害（19.1% vs 16.2%）」「臨床検査（14.7% vs 8.8%）」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であった因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象（5%以上の差）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有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 58 例（85.3%）及び 62 例（91.2%）であった。有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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≥10%）は、「胃腸障害（22.1% vs 16.2%）」「一般・全身障害および投与部位の状態（11.8% vs 4.4%）」「感染症および寄生虫症（42.6% vs 44.1%）」「肝胆道系障害（13.2% vs 11.8%）」「血液およびリンパ系障害（38.2% vs 27.9%）」「血管障害（10.3% vs 16.2%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（41.2% vs 41.2%）」「神経系障害（30.9% vs 20.6%）」「代謝および栄養障害（44.1% vs 44.1%）」「臨床検査（32.4% vs 33.8%）」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であった有害事象発現率（5%以上の差）は、「新生児貧血（30.9% vs 20.6%）」及び「新生児脳室内出血（27.9% vs 14.7%）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因果関係を否定できない有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 32 例（47.1%）及び 30 例（44.1%）であった。因果関係を否定できない有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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≥10%）は、「胃腸障害（11.8% vs 8.8%）」「感染症および寄生虫症（7.4% vs 10.3%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（13.2% vs 11.8%）」「神経系障害（16.2% vs 7.4%）」「代謝および栄養障害（19.1% vs 16.2%）」「臨床検査（14.7% vs 8.8%）」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であった因果関係を否定できない有害事象発現率（5%以上の差）は、「新生児脳室内出血（16.2% vs 7.4%）」であった。

表 2.7.4-9　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	55 (80.9)	59 (86.8)
胃腸障害	10 (14.7)	11 (16.2)
腹部膨満	3 (4.4)	5 (7.4)
胃食道逆流性疾患	2 (2.9)	1 (1.5)
新生児壊死性腸炎	0 (0.0)	1 (1.5)
機能性胃腸障害	1 (1.5)	2 (2.9)
イレウス	1 (1.5)	1 (1.5)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (1.5)	0 (0.0)
吸収不良	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	1 (1.5)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
吐き戻し	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (1.5)
嘔吐	1 (1.5)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (10.3)	3 (4.4)
カテーテル留置部位紅斑	2 (2.9)	0 (0.0)
全身性浮腫	2 (2.9)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	1 (1.5)
カテーテル留置部位浮腫	1 (1.5)	0 (0.0)
ヘルニア	1 (1.5)	0 (0.0)
注射部位虚血	1 (1.5)	0 (0.0)
注入部位反応	0 (0.0)	1 (1.5)
発熱	0 (0.0)	1 (1.5)
浮腫	1 (1.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	25 (36.8)	19 (27.9)
新生児敗血症	13 (19.1)	11 (16.2)
新生児肺炎	5 (7.4)	3 (4.4)
新生児感染	3 (4.4)	1 (1.5)
気管気管支炎	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	2 (2.9)	1 (1.5)
臍炎	0 (0.0)	3 (4.4)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性尿路感染	1 (1.5)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭クラミジア感染	1 (1.5)	0 (0.0)
眼感染	1 (1.5)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	1 (1.5)
口腔カンジダ症	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児髄膜炎	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚真菌感染	1 (1.5)	0 (0.0)

表 2.7.4-9　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
肝胆道系障害	9 (13.2)	8 (11.8)
新生児高ビリルビン血症	9 (13.2)	8 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.5)
強皮症	0 (0.0)	0 (0.0)
骨溶解	0 (0.0)	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害	25 (36.8)	18 (26.5)
新生児貧血	21 (30.9)	14 (20.6)
新生児血小板減少症	4 (5.9)	5 (7.4)
凝血異常	0 (0.0)	1 (1.5)
好中球減少症	1 (1.5)	0 (0.0)
血管障害	6 (8.8)	10 (14.7)
新生児低血圧	5 (7.4)	7 (10.3)
血管痙攣	0 (0.0)	1 (1.5)
出血	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	1 (1.5)
末梢性虚血	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (36.8)	23 (33.8)
乳児無呼吸	14 (20.6)	14 (20.6)
新生児呼吸窮迫症候群	2 (2.9)	7 (10.3)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸性アシドーシス	2 (2.9)	2 (2.9)
呼吸性アシドーシス	1 (1.5)	2 (2.9)
呼吸不全	2 (2.9)	1 (1.5)
間質性肺気腫症候群	1 (1.5)	1 (1.5)
高炭酸ガス血症	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児呼吸抑制	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児肺水腫	2 (2.9)	0 (0.0)
新生児無気肺	1 (1.5)	0 (0.0)
気管支痙攣	1 (1.5)	0 (0.0)
呼吸補助筋の動員	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児吸引	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸不全	1 (1.5)	0 (0.0)
肺出血	0 (0.0)	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.9)	4 (5.9)
医療機器関連合併症	3 (4.4)	3 (4.4)
気管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
水疱	1 (1.5)	0 (0.0)
心臓障害	2 (2.9)	3 (4.4)
新生児徐脈	0 (0.0)	2 (2.9)
新生児頻脈	2 (2.9)	0 (0.0)
心室拡張	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (1.5)
心房血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-9　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
神経系障害	12 (17.6)	8 (11.8)
新生児脳室内出血	10 (14.7)	5 (7.4)
脳室拡張	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児痙攣	1 (1.5)	1 (1.5)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	5 (7.4)	4 (5.9)
腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
血尿	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児腎障害	2 (2.9)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (1.5)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)
乏尿	1 (1.5)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.5)	1 (1.5)
心室中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)
心房中隔欠損症	0 (0.0)	1 (1.5)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈管開存症	1 (1.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	30 (44.1)	30 (44.1)
代謝性アシドーシス	13 (19.1)	14 (20.6)
高血糖	11 (16.2)	9 (13.2)
新生児低血糖症	6 (8.8)	2 (2.9)
新生児低ナトリウム血症	6 (8.8)	5 (7.4)
低カルシウム血症	7 (10.3)	4 (5.9)
選択的摂食障害	7 (10.3)	3 (4.4)
高ナトリウム血症	5 (7.4)	2 (2.9)
高カリウム血症	2 (2.9)	3 (4.4)
低アルブミン血症	1 (1.5)	1 (1.5)
低カリウム血症	1 (1.5)	2 (2.9)
アシドーシス	0 (0.0)	3 (4.4)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (2.9)
高マグネシウム血症	2 (2.9)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (1.5)	1 (1.5)
選択的摂食障害	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.5)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (1.5)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	5 (7.4)	5 (7.4)
新生児黄疸	4 (5.9)	5 (7.4)
胎便異常	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.9)	0 (0.0)
おむつ皮膚炎	1 (1.5)	0 (0.0)
紅斑	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児発疹	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	1 (1.5)	0 (0.0)

表 2.7.4-9　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
臨床検査	22 (32.4)	22 (32.4)
血中ブドウ糖増加	2 (2.9)	5 (7.4)
血中尿素増加	5 (7.4)	4 (5.9)
酸素飽和度低下	4 (5.9)	2 (2.9)
血小板数減少	3 (4.4)	2 (2.9)
便潜血陽性	2 (2.9)	3 (4.4)
血中ビリルビン増加	2 (2.9)	2 (2.9)
ヘモグロビン減少	1 (1.5)	2 (2.9)
血中カルシウム減少	1 (1.5)	1 (1.5)
血中重炭酸塩減少	2 (2.9)	1 (1.5)
C-反応性蛋白増加	1 (1.5)	1 (1.5)
血中カリウム減少	1 (1.5)	1 (1.5)
血中カリウム増加	1 (1.5)	0 (0.0)
心雑音	1 (1.5)	1 (1.5)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	0 (0.0)	1 (1.5)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血圧上昇	1 (1.5)	0 (0.0)
血液ガス異常	0 (0.0)	1 (1.5)
血小板数増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血中クレアチン増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	1 (1.5)	0 (0.0)
尿量減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (1.5)
抱合ビリルビン増加	1 (1.5)	0 (0.0)

表 2.7.4-10　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	24 (35.3)	23 (33.8)
胃腸障害	3 (4.4)	5 (7.4)
新生児壊死性腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (1.5)	3 (4.4)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.5)	1 (1.5)
イレウス	0 (0.0)	1 (1.5)
胃炎	1 (1.5)	0 (0.0)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.5)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	4 (5.9)	4 (5.9)
新生児敗血症	3 (4.4)	3 (4.4)
新生児肺炎	0 (0.0)	2 (2.9)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	1 (1.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (2.9)	2 (2.9)
新生児高ビリルビン血症	2 (2.9)	2 (2.9)
血液およびリンパ系障害	3 (4.4)	4 (5.9)
新生児血小板減少症	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児貧血	1 (1.5)	2 (2.9)
好中球減少症	1 (1.5)	0 (0.0)
血管障害	2 (2.9)	2 (2.9)
新生児低血圧	1 (1.5)	1 (1.5)
出血	1 (1.5)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (8.8)	6 (8.8)
乳児無呼吸	4 (5.9)	1 (1.5)
新生児呼吸窮迫症候群	1 (1.5)	3 (4.4)
間質性肺気腫症候群	1 (1.5)	0 (0.0)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (1.5)
高炭酸ガス血症	1 (1.5)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)
肺出血	0 (0.0)	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.5)
気管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
心臓障害	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児頻脈	1 (1.5)	0 (0.0)
神経系障害	4 (5.9)	2 (2.9)
新生児脳室内出血	4 (5.9)	2 (2.9)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-10　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
腎および尿路障害	1 (1.5)	2 (2.9)
腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児腎不全	0 (0.0)	1 (1.5)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	13 (19.1)	11 (16.2)
代謝性アシドーシス	6 (8.8)	6 (8.8)
高血糖	3 (4.4)	1 (1.5)
新生児低ナトリウム血症	2 (2.9)	2 (2.9)
新生児低血糖症	3 (4.4)	1 (1.5)
アシドーシス	0 (0.0)	2 (2.9)
選択的摂食障害	2 (2.9)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.5)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.5)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.5)
高ナトリウム血症	1 (1.5)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児黄疸	1 (1.5)	1 (1.5)
臨床検査	10 (14.7)	6 (8.8)
便潜血陽性	2 (2.9)	3 (4.4)
血中尿素増加	2 (2.9)	1 (1.5)
C-反応性蛋白増加	1 (1.5)	1 (1.5)
血小板数減少	2 (2.9)	0 (0.0)
血中重炭酸塩減少	2 (2.9)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	1 (1.5)	1 (1.5)
血圧上昇	1 (1.5)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	1 (1.5)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (1.5)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	1 (1.5)	0 (0.0)

表 2.7.4-11　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	58 (85.3)	62 (91.2)
胃腸障害	15 (22.1)	11 (16.2)
新生児壊死性腸炎	3 (4.4)	3 (4.4)
腹部膨満	3 (4.4)	5 (7.4)
胃食道逆流性疾患	2 (2.9)	1 (1.5)
機能性胃腸障害	1 (1.5)	2 (2.9)
イレウス	1 (1.5)	1 (1.5)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管穿孔	2 (2.9)	0 (0.0)
胃炎	1 (1.5)	0 (0.0)
吸収不良	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	1 (1.5)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
吐き戻し	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (1.5)
嘔吐	1 (1.5)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (11.8)	3 (4.4)
カテーテル留置部位紅斑	2 (2.9)	0 (0.0)
全身性浮腫	2 (2.9)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	1 (1.5)
カテーテル留置部位浮腫	1 (1.5)	0 (0.0)
ヘルニア	1 (1.5)	0 (0.0)
穿刺部位出血	1 (1.5)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位虚血	1 (1.5)	0 (0.0)
注入部位反応	0 (0.0)	1 (1.5)
発熱	0 (0.0)	1 (1.5)
浮腫	1 (1.5)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (1.5)
蘇生法	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	29 (42.6)	30 (44.1)
新生児敗血症	17 (25.0)	21 (30.9)
新生児肺炎	5 (7.4)	3 (4.4)
新生児カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児感染	3 (4.4)	1 (1.5)
気管気管支炎	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児尿路感染症	2 (2.9)	1 (1.5)
臍炎	0 (0.0)	3 (4.4)

表 2.7.4-11　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
ウレアプラズマ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性尿路感染	1 (1.5)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭クラミジア感染	1 (1.5)	0 (0.0)
院内感染	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	1 (1.5)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	1 (1.5)
口腔カンジダ症	1 (1.5)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児髄膜炎	0 (0.0)	1 (1.5)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.5)
肺炎	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚真菌感染	1 (1.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	9 (13.2)	8 (11.8)
新生児高ビリルビン血症	9 (13.2)	8 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.5)
強皮症	0 (0.0)	0 (0.0)
骨溶解	0 (0.0)	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害	26 (38.2)	19 (27.9)
新生児貧血	21 (30.9)	14 (20.6)
新生児血小板減少症	4 (5.9)	5 (7.4)
血小板減少症	1 (1.5)	1 (1.5)
凝血異常	0 (0.0)	1 (1.5)
好中球減少症	1 (1.5)	0 (0.0)
血管障害	7 (10.3)	11 (16.2)
新生児低血圧	5 (7.4)	8 (11.8)
出血	2 (2.9)	0 (0.0)
新生児高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)
血管痙攣	0 (0.0)	1 (1.5)
末梢血管障害	0 (0.0)	1 (1.5)
末梢性虚血	0 (0.0)	1 (1.5)

表 2.7.4-11　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (41.2)	28 (41.2)
乳児無呼吸	14 (20.6)	14 (20.6)
新生児呼吸窮迫症候群	3 (4.4)	9 (13.2)
気胸	1 (1.5)	2 (2.9)
呼吸不全	4 (5.9)	1 (1.5)
肺出血	0 (0.0)	3 (4.4)
新生児呼吸性アシドーシス	2 (2.9)	2 (2.9)
呼吸性アシドーシス	1 (1.5)	2 (2.9)
間質性肺気腫症候群	1 (1.5)	1 (1.5)
高炭酸ガス血症	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児呼吸抑制	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児肺水腫	2 (2.9)	0 (0.0)
新生児無気肺	1 (1.5)	0 (0.0)
気管支痙攣	1 (1.5)	0 (0.0)
呼吸補助筋の動員	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児吸引	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸不全	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児低換気	0 (0.0)	1 (1.5)
乳び胸	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.9)	4 (5.9)
医療機器関連合併症	3 (4.4)	3 (4.4)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
水疱	1 (1.5)	0 (0.0)
心臓障害	2 (2.9)	4 (5.9)
新生児徐脈	0 (0.0)	2 (2.9)
新生児頻脈	2 (2.9)	0 (0.0)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (1.5)
心室拡張	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (1.5)
心房血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	21 (30.9)	14 (20.6)
新生児脳室内出血	19 (27.9)	10 (14.7)
水頭症	0 (0.0)	0 (0.0)
脳室拡張	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児痙攣	1 (1.5)	1 (1.5)
脳室周囲白質軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (1.5)

表 2.7.4-11　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
腎および尿路障害	5 (7.4)	4 (5.9)
腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
血尿	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児腎障害	2 (2.9)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (1.5)
高血圧性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)
乏尿	1 (1.5)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.5)	1 (1.5)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)
心室中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)
心房中隔欠損症	0 (0.0)	1 (1.5)
動脈管開存症	1 (1.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	30 (44.1)	30 (44.1)
代謝性アシドーシス	13 (19.1)	14 (20.6)
高血糖	11 (16.2)	9 (13.2)
新生児低血糖症	6 (8.8)	2 (2.9)
新生児低ナトリウム血症	6 (8.8)	5 (7.4)
低カルシウム血症	7 (10.3)	4 (5.9)
選択的摂食障害	7 (10.3)	3 (4.4)
高ナトリウム血症	5 (7.4)	2 (2.9)
高カリウム血症	2 (2.9)	3 (4.4)
低アルブミン血症	1 (1.5)	1 (1.5)
低カリウム血症	1 (1.5)	2 (2.9)
アシドーシス	0 (0.0)	3 (4.4)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (2.9)
高マグネシウム血症	2 (2.9)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (1.5)	1 (1.5)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.5)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (1.5)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎機能不全	0 (0.0)	1 (1.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	5 (7.4)	5 (7.4)
新生児黄疸	4 (5.9)	5 (7.4)
新生児多臓器不全	0 (0.0)	0 (0.0)
胎便異常	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.9)	0 (0.0)
おむつ皮膚炎	1 (1.5)	0 (0.0)
紅斑	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児発疹	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	1 (1.5)	0 (0.0)

表 2.7.4-11　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
臨床検査	22 (32.4)	23 (33.8)
血中ブドウ糖増加	2 (2.9)	5 (7.4)
血中尿素増加	5 (7.4)	4 (5.9)
酸素飽和度低下	4 (5.9)	2 (2.9)
血小板数減少	3 (4.4)	2 (2.9)
便潜血陽性	2 (2.9)	3 (4.4)
血中ビリルビン増加	2 (2.9)	2 (2.9)
ヘモグロビン減少	1 (1.5)	2 (2.9)
血中カリウム増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	1 (1.5)	1 (1.5)
血中重炭酸塩減少	2 (2.9)	1 (1.5)
C-反応性蛋白増加	1 (1.5)	1 (1.5)
血中カリウム減少	1 (1.5)	1 (1.5)
心雑音	1 (1.5)	1 (1.5)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	0 (0.0)	1 (1.5)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血圧上昇	1 (1.5)	0 (0.0)
血液ガス異常	0 (0.0)	1 (1.5)
血液培養陽性	1 (1.5)	0 (0.0)
血小板数増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血中クレアチン増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血中ブドウ糖減少	1 (1.5)	0 (0.0)
尿量減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (1.5)
抱合ビリルビン増加	1 (1.5)	0 (0.0)

表 2.7.4-12　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	32 (47.1)	30 (44.1)
胃腸障害	8 (11.8)	6 (8.8)
新生児壊死性腸炎	3 (4.4)	1 (1.5)
腹部膨満	1 (1.5)	3 (4.4)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.5)	1 (1.5)
腸管穿孔	2 (2.9)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	1 (1.5)
胃炎	1 (1.5)	0 (0.0)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.5)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.5)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	1 (1.5)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	5 (7.4)	7 (10.3)
新生児敗血症	4 (5.9)	6 (8.8)
新生児肺炎	0 (0.0)	2 (2.9)
ウレアプラズマ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	1 (1.5)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (2.9)	2 (2.9)
新生児高ビリルビン血症	2 (2.9)	2 (2.9)
血液およびリンパ系障害	4 (5.9)	5 (7.4)
新生児血小板減少症	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児貧血	1 (1.5)	2 (2.9)
血小板減少症	1 (1.5)	1 (1.5)
好中球減少症	1 (1.5)	0 (0.0)
血管障害	3 (4.4)	2 (2.9)
新生児低血圧	1 (1.5)	1 (1.5)
出血	2 (2.9)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (13.2)	8 (11.8)
新生児呼吸窮迫症候群	2 (2.9)	3 (4.4)
乳児無呼吸	4 (5.9)	1 (1.5)
肺出血	0 (0.0)	3 (4.4)
呼吸不全	2 (2.9)	1 (1.5)
間質性肺気腫症候群	1 (1.5)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	1 (1.5)
高炭酸ガス血症	1 (1.5)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-12　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.5)
気管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
心臓障害	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児頻脈	1 (1.5)	0 (0.0)
神経系障害	11 (16.2)	5 (7.4)
新生児脳室内出血	11 (16.2)	5 (7.4)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)
水頭症	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.5)	2 (2.9)
腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児腎不全	0 (0.0)	1 (1.5)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	13 (19.1)	11 (16.2)
代謝性アシドーシス	6 (8.8)	6 (8.8)
高血糖	3 (4.4)	1 (1.5)
新生児低ナトリウム血症	2 (2.9)	2 (2.9)
新生児低血糖症	3 (4.4)	1 (1.5)
アシドーシス	0 (0.0)	2 (2.9)
選択的摂食障害	2 (2.9)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.5)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.5)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.5)
高ナトリウム血症	1 (1.5)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児黄疸	1 (1.5)	1 (1.5)
臨床検査	10 (14.7)	6 (8.8)
便潜血陽性	2 (2.9)	3 (4.4)
血中尿素増加	2 (2.9)	1 (1.5)
C-反応性蛋白増加	1 (1.5)	1 (1.5)
血小板数減少	2 (2.9)	0 (0.0)
血中重炭酸塩減少	2 (2.9)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	1 (1.5)	1 (1.5)
血圧上昇	1 (1.5)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	1 (1.5)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (1.5)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	1 (1.5)	0 (0.0)

2) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-2）

(1) 生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）［プロトコルで設定した収集期間］に発現した有害事象

外国人未熟児 PDA 患者を対象に、イブプロフェン 10 mg、5 mg/kg 及び 5 mg/kg 静脈内投与時の安全性を検討した。当該試験における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した非重篤で重要な有害事象の要約を表 2.7.4-13 に、有害事象（非重篤で重要な有害事象及び重篤な有害事象の合算）の要約を表 2.7.4-14 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例数（発現率）はそれぞれ 52 例（71.2%）、50 例（68.5%）及び 57 例（89.1%）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有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 60 例（82.2%）、59 例（80.8%）及び 57 例（89.1%）であった。

非重篤で重要な有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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いずれかが≥10%）は、「胃腸障害（11.0% vs 17.8% vs 15.6%）」「肝胆道系障害（21.9% vs 17.8% vs 48.4%）」「感染症および寄生虫症（8.2% vs 13.7% vs 9.4%）」「代謝および栄養障害（12.3% vs 16.4% vs 9.4%）」「妊娠、産褥および周産期の状態（8.2% vs 8.2% vs 23.4%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（15.1% vs 9.6% vs 15.6%）」であった。

有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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いずれかが≥10%）は、「胃腸障害（13.7% vs 23.3% vs 18.8%）」「感染症および寄生虫症（35.6% vs 38.4% vs 29.7%）」「肝胆道系障害（21.9% vs 17.8% vs 48.4%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（23.3% vs 16.4% vs 23.4%）」「神経系障害（16.4% vs 11.0% vs 12.5%）」「代謝および栄養障害（13.7% vs 17.8% vs 9.4%）」「妊娠、産褥および周産期の状態（8.2% vs 11.0% vs 23.4%）」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及び有害事象はいずれも「新生児高ビリルビン血症」及び「新生児黄疸」であった。

表 2.7.4-13　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した非重篤で重要な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(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)
非重篤で重要な有害事象発現例数	52(71.2)	50(68.5)	57(89.1)
血液およびリンパ系障害	1(1.4)	1(1.4)	2(3.1)
新生児血小板減少症	0(0.0)	1(1.4)	2(3.1)
新生児貧血	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	6(8.2)	1(1.4)	4(6.3)
新生児徐脈	2(2.7)	1(1.4)	3(4.7)
心不全	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
心室拡張	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
心房血栓症	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児頻脈	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児心筋症	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	2(2.7)	2(2.7)	0(0.0)
動脈管開存症	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)
心室中隔欠損症	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
胎児循環遺残	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
内分泌障害	3(4.1)	3(4.1)	1(1.6)
甲状腺機能低下症	3(4.1)	2(2.7)	1(1.6)
下垂体機能低下症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
胃腸障害	8(11.0)	13(17.8)	10(15.6)
胃食道逆流性疾患	2(2.7)	2(2.7)	6(9.4)
新生児壊死性腸炎	0(0.0)	5(6.8)	2(3.1)
腹部膨満	3(4.1)	2(2.7)	1(1.6)
胃出血	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
鼠径ヘルニア	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
吐き戻し	0(0.0)	1(1.4)	1(1.6)
新生児下痢	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
吸収不良	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
排便回数減少	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
全身性炎症反応症候群	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
肝胆道系障害	16(21.9)	13(17.8)	31(48.4)
新生児高ビリルビン血症	15(20.5)	12(16.4)	31(48.4)
新生児胆汁うっ滞	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	6(8.2)	10(13.7)	6(9.4)
新生児カンジダ感染	3(4.1)	3(4.1)	1(1.6)
新生児敗血症	1(1.4)	2(2.7)	1(1.6)
眼感染	0(0.0)	0(0.0)	2(3.1)
新生児感染	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)
医療機器関連感染	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)

表 2.7.4-13　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(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)
新生児尿路感染症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
医療機器関連敗血症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
新生児肺炎	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
レンサ球菌感染	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
シュードモナス感染	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
ライノウイルス感染	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
水疱 [a]	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
臨床検査	5(6.8)	3(4.1)	6(9.4)
血中ブドウ糖増加	4(5.5)	3(4.1)	5(7.8)
血中カルシウム減少	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
血中カリウム増加	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	9(12.3)	12(16.4)	6(9.4)
新生児低血糖症	1(1.4)	6(8.2)	3(4.7)
高血糖	2(2.7)	3(4.1)	1(1.6)
低アルブミン血症	2(2.7)	2(2.7)	0(0.0)
選択的摂食障害 [b]	2(2.7)	0(0.0)	1(1.6)
新生児低ナトリウム血症	2(2.7)	0(0.0)	1(1.6)
低カルシウム血症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
低カリウム血症	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
強皮症	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
皮膚血管腫	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
神経系障害	1(1.4)	2(2.7)	1(1.6)
脳室周囲白質軟化症	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
ジスキネジア	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
新生児脳室内出血	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
妊娠、産褥および周産期の状態	6(8.2)	6(8.2)	15(23.4)
新生児黄疸	6(8.2)	6(8.2)	15(23.4)
腎および尿路障害	4(5.5)	4(5.5)	1(1.6)
腎不全	2(2.7)	1(1.4)	0(0.0)
多尿	0(0.0)	1(1.4)	1(1.6)
血尿	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
腎石灰沈着症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
新生児腎不全	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
膀胱尿管逆流	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4-13　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11(15.1)	7(9.6)	10(15.6)
乳児無呼吸	5(6.8)	5(6.8)	6(9.4)
気胸	2(2.7)	1(1.4)	2(3.1)
新生児無気肺	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
気管支肺異形成症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
呼吸補助筋の動員	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児呼吸抑制	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児呼吸窮迫症候群	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
高粘稠性気管支分泌物	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児吸引	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	0(0.0)	2(3.1)
新生児発疹	0(0.0)	0(0.0)	2(3.1)
血管障害	4(5.5)	2(2.7)	5(7.8)
新生児低血圧	2(2.7)	2(2.7)	5(7.8)
新生児高血圧	2(2.7)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA/J Ver.19.0、n(%)で表示

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。

a：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「皮膚および皮下組織傷害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「傷害、中毒および処置合併症」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

b：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「精神障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「代謝および栄養障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 1002 を改変

表 2.7.4-14　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	60 (82.2)	59 (80.8)	57 (89.1)
胃腸障害	10 (13.7)	17 (23.3)	12 (18.8)
新生児壊死性腸炎	2 (2.7)	7 (9.6)	3 (4.7)
腹部膨満	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.6)
胃食道逆流性疾患	2 (2.7)	2 (2.7)	6 (9.4)
鼠径ヘルニア	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管穿孔	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐き戻し	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.6)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吸収不良	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
小腸穿孔	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
消化管運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児下痢	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児腸閉塞	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
排便回数減少	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿刺部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蘇生法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	26 (35.6)	28 (38.4)	19 (29.7)
新生児敗血症	17 (23.3)	12 (16.4)	16 (25.0)
新生児肺炎	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.6)
新生児カンジダ感染	4 (5.5)	6 (8.2)	1 (1.6)
新生児尿路感染症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児感染	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-14　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
ウレアプラズマ感染	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
医療機器関連敗血症	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ロタウイルス胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
カンジダ性おむつ皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
ライノウイルス感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭クラミジア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
院内感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
真菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸球菌感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	16 (21.9)	13 (17.8)	31 (48.4)
新生児高ビリルビン血症	15 (20.5)	12 (16.4)	31 (48.4)
新生児胆汁うっ滞	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未熟児網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
くる病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強皮症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨溶解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-14　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
血液およびリンパ系障害	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (3.1)
新生児貧血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児血小板減少症	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.1)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	4 (5.5)	4 (5.5)	6 (9.4)
新生児低血圧	2 (2.7)	3 (4.1)	6 (9.4)
新生児高血圧	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (23.3)	12 (16.4)	15 (23.4)
乳児無呼吸	5 (6.8)	5 (6.8)	6 (9.4)
新生児呼吸窮迫症候群	4 (5.5)	1 (1.4)	2 (3.1)
気胸	4 (5.5)	3 (4.1)	5 (7.8)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児無気肺	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
肺出血	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺気腫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸抑制	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺異形成症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
呼吸補助筋の動員	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道性喘鳴	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
上気道分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児吸引	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低換気	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児頻呼吸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳び胸	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.4-14　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
医療機器関連合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
心臓障害	7 (9.6)	1 (1.4)	4 (6.3)
新生児徐脈	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (4.7)
新生児頻脈	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室拡張	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房血栓症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児心筋症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児不整脈	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	12 (16.4)	8 (11.0)	8 (12.5)
新生児脳室内出血	8 (11.0)	5 (6.8)	6 (9.4)
脳室周囲白質軟化症	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (3.1)
新生児痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水頭症	3 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.6)
脳室拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
筋緊張低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	4 (5.5)	4 (5.5)	2 (3.1)
腎不全	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
血尿	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児腎不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
多尿	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.6)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
腎石灰沈着症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
乏尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢水瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.6)
動脈管開存症	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
胎児循環遺残	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.6)
心房中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児副腎機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室中隔欠損症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-14　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
代謝および栄養障害	10 (13.7)	13 (17.8)	6 (9.4)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
高血糖	2 (2.7)	3 (4.1)	1 (1.6)
新生児低ナトリウム血症	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児低血糖症	1 (1.4)	6 (8.2)	3 (4.7)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	2 (2.7)	2 (2.7)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択的摂食障害	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.6)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食物不耐性	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低クロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	3 (4.1)	3 (4.1)	1 (1.6)
甲状腺機能低下症	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.6)
副腎機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	6 (8.2)	8 (11.0)	15 (23.4)
新生児黄疸	6 (8.2)	6 (8.2)	15 (23.4)
新生児多臓器不全	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
胎便異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
皮膚血管腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.4-14　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
臨床検査	5 (6.8)	4 (5.5)	6 (9.4)
血中ブドウ糖増加	4 (5.5)	3 (4.1)	5 (7.8)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液培養陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液ガス異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリフォスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(2) 初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象及び因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）をそれぞれ表 2.7.4-15 及び表 2.7.4-16 に、有害事象及び因果関係を否定できない有害事象の要約（再集計）をそれぞれ表 2.7.4-17 及び表 2.7.4-18 に示した。なお、「関連なし」以外の非重篤で重要な有害事象を「因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象」、「関連なし」以外の有害事象を「因果関係を否定できない有害事象」とした。

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例数（発現率）はそれぞれ 45 例（61.6%）、45 例（61.6%）及び 54 例（84.4%）であった。非重篤で重要な有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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いずれかが≥10%）は、「胃腸障害（5.5% vs 11.0% vs 9.4%）」「肝胆道系障害（20.5% vs 16.4% vs 48.4%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（15.1% vs 9.6% vs 14.1%）」「代謝および栄養障害（9.6% vs 16.4% vs 7.8%）」「妊娠、産褥および周産期の状態（8.2% vs 8.2% vs 23.4%）」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因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 7 例（9.6%）、14 例（19.2%）及び 2 例（3.1%）であった。因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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いずれかが≥10%）はなかった。

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有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 54 例（74.0%）、55 例（75.3%）及び 57 例（89.1%）であった。有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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いずれかが≥10%）は、「胃腸障害（6.8% vs 13.7% vs 12.5%）」「感染症および寄生虫症（24.7% vs 24.7% vs 20.3%）」「肝胆道系障害（20.5% vs 16.4% vs 48.4%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（21.9% vs 15.1% vs 21.9%）」「神経系障害（13.7% vs 8.2% vs 9.4%）」「代謝および栄養障害（9.6% vs 17.8% vs 7.8%）」「妊娠、産褥および周産期の状態（8.2% vs 11.0% vs 23.4%）」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有害事象は「新生児高ビリルビン血症」及び「新生児黄疸」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因果関係を否定できない有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 13 例（17.8%）、24 例（32.9%）及び 6 例（9.4%）であった。因果関係を否定できない有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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いずれかが≥10%）は「感染症および寄生虫症（1.4% vs 12.3% vs 3.1%）」であった。

表 2.7.4-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	45 (61.6)	45 (61.6)	54 (84.4)
胃腸障害	4 (5.5)	8 (11.0)	6 (9.4)
腹部膨満	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (2.7)	3 (4.7)
新生児壊死性腸炎	0 (0.0)	4 (5.5)	2 (3.1)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吸収不良	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐き戻し	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (4.1)	5 (6.8)	3 (4.7)
新生児敗血症	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.6)
新生児肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児カンジダ感染	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児尿路感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
咽頭クラミジア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	15 (20.5)	12 (16.4)	31 (48.4)
新生児高ビリルビン血症	15 (20.5)	12 (16.4)	31 (48.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
強皮症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨溶解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.1)
新生児貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児血小板減少症	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.1)
凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (7.8)
新生児低血圧	2 (2.7)	2 (2.7)	5 (7.8)
血管痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児高血圧	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (15.1)	7 (9.6)	9 (14.1)
乳児無呼吸	5 (6.8)	5 (6.8)	6 (9.4)
新生児呼吸窮迫症候群	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (3.1)
新生児呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺気腫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸抑制	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児無気肺	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸補助筋の動員	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児吸引	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
医療機器関連合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.4-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
心臓障害	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児徐脈	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室拡張	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房血栓症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児脳室内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
脳室拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (4.1)	3 (4.1)	0 (0.0)
腎不全	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児腎不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血尿	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
乏尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室中隔欠損症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胎児循環遺残	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈管開存症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	7 (9.6)	12 (16.4)	5 (7.8)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	2 (2.7)	3 (4.1)	1 (1.6)
新生児低血糖症	1 (1.4)	6 (8.2)	3 (4.7)
新生児低ナトリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
選択的摂食障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択的摂食障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.6)
甲状腺機能低下症	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.6)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.4-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
妊娠、産褥および周産期の状態	6 (8.2)	6 (8.2)	15 (23.4)
新生児黄疸	6 (8.2)	6 (8.2)	15 (23.4)
胎便異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
皮膚脆弱性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	5 (6.8)	3 (4.1)	5 (7.8)
血中ブドウ糖増加	4 (5.5)	3 (4.1)	4 (6.3)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液ガス異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-16　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	7 (9.6)	14 (19.2)	2 (3.1)
胃腸障害	1 (1.4)	6 (8.2)	1 (1.6)
新生児壊死性腸炎	0 (0.0)	4 (5.5)	1 (1.6)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児血小板減少症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児低血圧	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
乳児無呼吸	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺気腫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児脳室内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.4-16　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
腎および尿路障害	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.6)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児低ナトリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択的摂食障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-17　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	54 (74.0)	55 (75.3)	57 (89.1)
胃腸障害	5 (6.8)	10 (13.7)	8 (12.5)
新生児壊死性腸炎	2 (2.7)	5 (6.8)	3 (4.7)
腹部膨満	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (2.7)	3 (4.7)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
腸管穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吸収不良	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
小腸穿孔	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐き戻し	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿刺部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
注射部位虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蘇生法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-17　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
感染症および寄生虫症	18 (24.7)	18 (24.7)	13 (20.3)
新生児敗血症	12 (16.4)	10 (13.7)	12 (18.8)
新生児肺炎	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児カンジダ感染	2 (2.7)	3 (4.1)	1 (1.6)
新生児感染	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウレアプラズマ感染	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
咽頭クラミジア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
院内感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
真菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	15 (20.5)	12 (16.4)	31 (48.4)
新生児高ビリルビン血症	15 (20.5)	12 (16.4)	31 (48.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
強皮症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨溶解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.1)
新生児貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児血小板減少症	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.1)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-17　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
血管障害	3 (4.1)	3 (4.1)	6 (9.4)
新生児低血圧	2 (2.7)	2 (2.7)	6 (9.4)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児高血圧	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
血管痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (21.9)	11 (15.1)	14 (21.9)
乳児無呼吸	5 (6.8)	5 (6.8)	6 (9.4)
新生児呼吸窮迫症候群	4 (5.5)	1 (1.4)	2 (3.1)
気胸	3 (4.1)	3 (4.1)	5 (7.8)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺出血	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺気腫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸抑制	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児無気肺	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸補助筋の動員	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児吸引	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低換気	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳び胸	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
医療機器関連合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.4-17　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
心臓障害	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児徐脈	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室拡張	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房血栓症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児不整脈	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	10 (13.7)	6 (8.2)	6 (9.4)
新生児脳室内出血	7 (9.6)	4 (5.5)	6 (9.4)
水頭症	3 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.6)
脳室拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳室周囲白質軟化症	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (4.1)	3 (4.1)	1 (1.6)
腎不全	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児腎不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血尿	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
多尿	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
乏尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.6)
胎児循環遺残	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.6)
心室中隔欠損症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈管開存症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	7 (9.6)	13 (17.8)	5 (7.8)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
高血糖	2 (2.7)	3 (4.1)	1 (1.6)
新生児低血糖症	1 (1.4)	6 (8.2)	3 (4.7)
新生児低ナトリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-17　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択的摂食障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.6)
甲状腺機能低下症	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.6)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
副腎機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	6 (8.2)	8 (11.0)	15 (23.4)
新生児黄疸	6 (8.2)	6 (8.2)	15 (23.4)
新生児多臓器不全	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
胎便異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
皮膚脆弱性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	5 (6.8)	4 (5.5)	5 (7.8)
血中ブドウ糖増加	4 (5.5)	3 (4.1)	4 (6.3)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液ガス異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液培養陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-17　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-18　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	13 (17.8)	24 (32.9)	6 (9.4)
胃腸障害	3 (4.1)	8 (11.0)	2 (3.1)
新生児壊死性腸炎	2 (2.7)	5 (6.8)	1 (1.6)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
小腸穿孔	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	9 (12.3)	2 (3.1)
新生児敗血症	0 (0.0)	6 (8.2)	2 (3.1)
新生児肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウレアプラズマ感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-18　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児血小板減少症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児低血圧	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.8)	2 (2.7)	0 (0.0)
新生児呼吸窮迫症候群	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
乳児無呼吸	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
肺出血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺気腫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	5 (6.8)	4 (5.5)	1 (1.6)
新生児脳室内出血	4 (5.5)	3 (4.1)	1 (1.6)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
水頭症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
代謝および栄養障害	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.6)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児低ナトリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択的摂食障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.4-18　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

3) オープンラベル試験（試験番号：SJP-0129/3-01、資料番号：評価資料 5.3.5.2-1）

日本人未熟児 PDA 患者を対象に、イブプロフェン L-リシン 10 mg/kg、5 mg/kg 及び 5 mg/kg 静脈内投与時の安全性を検討した。当該試験における有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.4-19 及び表 2.7.4-20 に示した。

イブプロフェン L-リシン群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。

SOC 別有害事象では、「代謝および栄養障害」が 11 例（55.0%）に 15 件、「臨床検査」が 9 例（45.0%）に 22 件、「腎および尿路障害」が 7 例（35.0%）に 8 件、「胃腸障害」が 6 例（30.0%）に 8 件、「呼吸器、胸部および縦隔障害」が 5 例（25.0%）に 5 件、「皮膚および皮下組織障害」が 4 例（20.0%）に 4 件、「肝胆道系障害」が 3 例（15.0%）に 3 件、「血液およびリンパ系障害」が 2 例（10.0%）に 3 件、「神経系障害」が 1 例（5.0%）に 1 件で、代謝および栄養障害が最も多かった。

表 2.7.4-19　日本人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(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
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 2.7.4-20　日本人未熟児 PDA 患者における副作用の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(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

4) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.4-1）

外国人未熟児を対象に、イブプロフェン 10 mg、5 mg/kg 及び 5 mg/kg 静脈内投与時の安全性を検討した。当該試験における非重篤で重要な有害事象の要約を表 2.7.4-21 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非重篤で重要な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 202 例（94.0%）及び 206 例（94.5%）で、その発現率に有意な差はなかった。

頻度の高い SOC 別有害事象（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≥10%）は、「胃腸障害（25.1% vs 19.3%」「肝胆道系障害（72.6% vs 77.5%）」「感染症および寄生虫症（27.0% vs 25.7%）」「臨床検査（18.1% vs 19.7%）」「代謝および栄養障害（10.2% vs 11.0%）」「妊娠、産褥および周産期の状態（11.2% vs 7.3%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（11.2% vs 17.4%）」「血管障害（18.1% vs 11.5%）」であった。

イブプロフェン D,L-リシン群がプラセボ群に比し高率（5%以上）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。

表 2.7.4-21　外国人未熟児における非重篤で重要な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン D,L-リシン(N=215)	プラセボ (N=218)
非重篤で重要な有害事象発現例数	202(94.0)	206(94.5)
血液およびリンパ系障害	1(0.5)	2(0.9)
新生児貧血	0(0.0)	1(0.5)
新生児血小板減少症	1(0.5)	0(0.0)
出血性素因	0(0.0)	1(0.5)
心臓障害	3(1.4)	1(0.5)
新生児頻脈	2(0.9)	1(0.5)
新生児徐脈	1(0.5)	0(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	5(2.3)	5(2.3)
先天性脈絡叢嚢胞	1(0.5)	4(1.8)
心房中隔欠損症	1(0.5)	0(0.0)
先天性嚢胞肺	1(0.5)	0(0.0)
心室中隔欠損症	1(0.5)	0(0.0)
右胸心	0(0.0)	1(0.5)
異所性腎	1(0.5)	0(0.0)
内分泌障害	3(1.4)	6(2.8)
甲状腺機能低下症	3(1.4)	6(2.8)
胃腸障害	54(25.1)	42(19.3)
腹部膨満	14(6.5)	13(6.0)
新生児壊死性腸炎	14(6.5)	9(4.1)
胃食道逆流性疾患	7(3.3)	9(4.1)
機能性胃腸障害	5(2.3)	2(0.9)
胃出血	2(0.9)	4(1.8)
胎便イレウス	3(1.4)	1(0.5)
消化不良	1(0.5)	2(0.9)
鼠径ヘルニア	2(0.9)	1(0.5)
消化管運動低下	2(0.9)	1(0.5)
血便排泄	1(0.5)	1(0.5)
乳児嘔吐	2(0.9)	0(0.0)
便秘	1(0.5)	0(0.0)
新生児下痢	1(0.5)	0(0.0)
出血性胃炎	1(0.5)	0(0.0)
食道出血	1(0.5)	0(0.0)
吐き戻し	0(0.0)	1(0.5)
臍ヘルニア	0(0.0)	1(0.5)
胎便栓症候群	1(0.5)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(1.9)	5(2.3)
医療機器関連合併症	3(1.4)	0(0.0)
ヘルニア	1(0.5)	1(0.5)
注射部位血栓	0(0.0)	1(0.5)
浮腫	0(0.0)	1(0.5)

表 2.7.4-21　外国人未熟児における非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン D,L-リシン(N=215)	プラセボ (N=218)
疼痛	0(0.0)	1(0.5)
体温調節障害	0(0.0)	1(0.5)
肝胆道系障害	156(72.6)	169(77.5)
新生児高ビリルビン血症	156(72.6)	169(77.5)
感染症および寄生虫症	58(27.0)	56(25.7)
新生児敗血症	18(8.4)	10(4.6)
新生児感染	12(5.6)	11(5.0)
眼感染	4(1.9)	10(4.6)
新生児カンジダ感染	6(2.8)	5(2.3)
医療機器関連敗血症	7(3.3)	4(1.8)
ブドウ球菌感染	5(2.3)	4(1.8)
気道感染	3(1.4)	5(2.3)
皮膚真菌感染	4(1.9)	1(0.5)
鼻炎	2(0.9)	2(0.9)
大腸菌感染	1(0.5)	3(1.4)
カンジダ性おむつ皮疹	1(0.5)	1(0.5)
真菌感染	1(0.5)	1(0.5)
上気道感染	0(0.0)	2(0.9)
皮膚カンジダ	0(0.0)	2(0.9)
細菌感染	0(0.0)	2(0.9)
アスペルギルス感染	1(0.5)	0(0.0)
医療機器関連感染	0(0.0)	1(0.5)
蜂巣炎	0(0.0)	1(0.5)
耳感染	1(0.5)	0(0.0)
細菌性眼感染	0(0.0)	1(0.5)
ブドウ球菌眼感染	1(0.5)	0(0.0)
敗血症性塞栓	1(0.5)	0(0.0)
新生児尿路感染症	0(0.0)	1(0.5)
真菌性消化管感染	0(0.0)	1(0.5)
皮膚細菌感染	1(0.5)	0(0.0)
細菌性気道感染	0(0.0)	1(0.5)
クロストリジウム感染	0(0.0)	1(0.5)
傷害、中毒および処置合併症	3(1.4)	6(2.8)
輸血反応	1(0.5)	1(0.5)
肝血腫 [a]	1(0.5)	0(0.0)
上腕骨骨折	0(0.0)	1(0.5)
正中神経損傷	0(0.0)	1(0.5)
熱傷	0(0.0)	1(0.5)
皮膚化学熱傷	0(0.0)	1(0.5)
皮膚損傷	1(0.5)	0(0.0)
下肢骨折	0(0.0)	1(0.5)

表 2.7.4-21　外国人未熟児における非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン D,L-リシン(N=215)	プラセボ (N=218)
臨床検査	39(18.1)	43(19.7)
血中ブドウ糖増加	13(6.0)	14(6.4)
血中ブドウ糖減少	10(4.7)	14(6.4)
尿量減少	8(3.7)	2(0.9)
血中カルシウム減少	5(2.3)	4(1.8)
血小板数減少	2(0.9)	5(2.3)
血中カリウム増加	0(0.0)	4(1.8)
細菌検査陽性	2(0.9)	2(0.9)
血中ナトリウム減少	3(1.4)	0(0.0)
血中ナトリウム増加	1(0.5)	2(0.9)
血中ビリルビン増加	1(0.5)	1(0.5)
心雑音	2(0.9)	0(0.0)
血中クレアチニン増加	0(0.0)	1(0.5)
血中尿素増加	0(0.0)	1(0.5)
尿中血	1(0.5)	0(0.0)
C-反応性蛋白増加	1(0.5)	0(0.0)
心拍出量低下	1(0.5)	0(0.0)
直接クームス試験陽性	0(0.0)	1(0.5)
便潜血陽性	1(0.5)	0(0.0)
酸素飽和度異常	0(0.0)	1(0.5)
酸素飽和度低下	1(0.5)	0(0.0)
甲状腺機能検査異常	1(0.5)	0(0.0)
頭蓋超音波異常	0(0.0)	1(0.5)
薬物スクリーニング陽性	0(0.0)	1(0.5)
血中ブドウ糖変動	1(0.5)	0(0.0)
右方移動	0(0.0)	1(0.5)
代謝および栄養障害	22(10.2)	24(11.0)
選択的摂食障害 [b]	11(5.1)	15(6.9)
高血糖	6(2.8)	3(1.4)
新生児低ナトリウム血症	2(0.9)	4(1.8)
低アルブミン血症	0(0.0)	2(0.9)
新生児低血糖症	1(0.5)	1(0.5)
低カリウム血症	1(0.5)	1(0.5)
耐糖能障害	1(0.5)	0(0.0)
高マグネシウム血症	0(0.0)	1(0.5)
低カルシウム血症	1(0.5)	0(0.0)
代謝性アシドーシス	1(0.5)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	1(0.5)
四肢の変形	0(0.0)	1(0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0(0.0)	1(0.5)
血管腫	0(0.0)	1(0.5)

表 2.7.4-21　外国人未熟児における非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン D,L-リシン(N=215)	プラセボ (N=218)
神経系障害	10(4.7)	13(6.0)
新生児脳室内出血	8(3.7)	8(3.7)
水頭症	1(0.5)	1(0.5)
新生児痙攣	0(0.0)	1(0.5)
斜頚[c]	0(0.0)	1(0.5)
脳室拡張	1(0.5)	0(0.0)
脳室周囲白質軟化症	0(0.0)	1(0.5)
脳嚢胞	0(0.0)	1(0.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	24(11.2)	16(7.3)
新生児黄疸	23(10.7)	14(6.4)
新生児白血球減少症	1(0.5)	1(0.5)
胎便異常	0(0.0)	1(0.5)
精神障害	1(0.5)	0(0.0)
新生児不穏	1(0.5)	0(0.0)
腎および尿路障害	10(4.7)	5(2.3)
乏尿	5(2.3)	1(0.5)
腎不全	1(0.5)	1(0.5)
腎機能障害	1(0.5)	1(0.5)
血尿	0(0.0)	1(0.5)
水腎症	1(0.5)	0(0.0)
多尿	0(0.0)	1(0.5)
尿道閉塞	1(0.5)	0(0.0)
新生児腎障害	1(0.5)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24(11.2)	38(17.4)
乳児無呼吸	10(4.7)	23(10.6)
気胸	7(3.3)	5(2.3)
新生児呼吸窮迫症候群	5(2.3)	3(1.4)
新生児無気肺	0(0.0)	4(1.8)
新生児呼吸抑制	1(0.5)	1(0.5)
呼吸不全	0(0.0)	2(0.9)
気管支痙攣	0(0.0)	1(0.5)
呼吸困難	1(0.5)	0(0.0)
鼻出血	0(0.0)	1(0.5)
間質性肺気腫症候群	1(0.5)	0(0.0)
新生児肺水腫	0(0.0)	1(0.5)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	5(2.3)
褥瘡性潰瘍	0(0.0)	1(0.5)
紅斑	0(0.0)	1(0.5)
発疹	0(0.0)	1(0.5)
新生児発疹	0(0.0)	1(0.5)
皮膚変色	0(0.0)	1(0.5)

表 2.7.4-21　外国人未熟児における非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェンD,L-リシン(N=215)	プラセボ(N=218)
血管障害	39(18.1)	25(11.5)
低血圧	32(14.9)	14(6.4)
新生児低血圧	5(2.3)	3(1.4)
新生児高血圧	4(1.9)	2(0.9)
静脈炎	0(0.0)	2(0.9)
血管痙攣	1(0.5)	1(0.5)
四肢壊死	0(0.0)	2(0.9)
動脈攣縮	0(0.0)	1(0.5)
末梢循環不良	1(0.5)	0(0.0)

MedDRA/J Ver.19.0、n(%)で表示

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。

a：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「肝胆道系障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「傷害、中毒および処置合併症」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

b：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「精神障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「代謝および栄養障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

c：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「筋骨格系および結合組織障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「神経系障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

CTD5.3.5.4-1 Appendix Table 1002 を改変

2.7.4.2.1.2 死亡

1) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-1）

(1) 同意取得時から最終投与後 30 日目まで（プロトコルで設定した収集期間）の有害事象発現例における死亡

外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧を表 2.7.4-22 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死亡例は、試験期間中ではそれぞれ 5 例、試験期間以降ではそれぞれ 3 例及び 5 例であった。なお、プラセボを投与された 2 例（#[redacted]、#[redacted]）は重篤な有害事象報告期間以後に死亡した。

死亡を伴う主な重篤な有害事象は、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」の有害事象は、イブプロフェン L-リシン群で「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」であったが、プラセボ群ではなかった。

表 2.7.4-22 外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧

被験者番号/性別	基本語(PT) [a]	発現までの日数/死亡までの時間 [b]	程度	死因	死亡時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェン L-リシン							
[redacted] / 女性	新生児敗血症	14/54	重度	ブドウ球菌による敗血症	[redacted]	25.4	Not Related
[redacted] [c] / 女性	呼吸不全	0/1	重度	呼吸不全	[redacted]	26.0	Possible
[redacted] [c] / 女性	呼吸不全	9/19	中等度	呼吸不全	[redacted]	26.3	Probably Not
[redacted] [c] / 女性	新生児呼吸窮迫症候群	4/7	重度	治療抵抗性持続性肺高血圧症、極度の未熟、重度の代謝性アシドーシス	[redacted]	25.4	Possible
[redacted] [c] / 男性	新生児敗血症	3/7	重度	シュードモナス敗血症、IVH III	[redacted]	26.0	Probably Not
[redacted] [c] / 女性	新生児壊死性腸炎	3/34	重度	敗血症の疑い;血液の腸球菌培養及び肺の酵母菌培養による検死の結果、穿孔を伴う壊死性腸炎	[redacted]	23.0	Possible

表 2.7.4-22　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧（続き）

被験者番号/性別	基本語(PT) [a]	発現までの日数/死亡までの時間 [b]	程度	死因	死亡時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
[redacted] [c]/男性	新生児脳室内出血	5/5	重度	選択的抜管	[redacted]	25.7	Possible
[redacted] [c]/女性	新生児脳室内出血	1/1	重度	IVH グレード IV(右)及びIII(左)に伴う抜管	[redacted]	23.4	Probably Not
プラセボ							
[redacted] [c]/男性	気胸	1/1	重度	気胸	[redacted]	26.9	Probably Not
[redacted] /女性	新生児敗血症	17/40	重度	治療不可能な感染症	[redacted]	24.4	Not Related
[redacted] [c]/女性	新生児低換気	11/12	重度	治療抵抗性低酸素血症に起因する肺間質性気腫	[redacted]	27.4	Not Related
[redacted] [c]/女性	新生児敗血症	9/10	重度	極度のアシドーシスに伴う心停止	[redacted]	27.0	Probably Not
[redacted] /男性	該当せず	該当せず/81	該当せず	敗血症の疑いに伴う壊死性腸炎	[redacted]	23.4	
[redacted] /男性	該当せず	該当せず/58	該当せず	穿孔性壊死性腸炎	[redacted]	26.0	
[redacted] /男性	新生児壊死性腸炎	19/19	重度	穿孔性壊死性腸炎	[redacted]	24.3	Probably Not
[redacted] [c]/男性	新生児敗血症	12/21	重度	両親の要望による中止	[redacted]	25.0	Probably Not
[redacted] [c]/男性	真菌性敗血症	10/12	重度	真菌性敗血症性ショックに伴う心肺停止	[redacted]	26.0	Not Related
[redacted] [c]/女性	血小板減少症 新生児脳室内出血	3/3 -1/3	軽度 中等度	Re-directed care；極度の未熟;重度のIVH；心肺停止	[redacted]	24.0	Probably Not Not Related

a：死亡に至った有害事象
b：1 回目投与後の経過日数
c：初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡
MedDRA/J Ver.19.0、CTD 5.3.5.1-1 Table 12 を改変

(2) 初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧（再集計）を表 2.7.4-23 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死亡例はそれぞれ 7 例及び 6 例でった。

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）」及び「呼吸不全（2 例）」、プラセボ群では「新生児敗血症（2 例）」であった。

「関連の可能性あり」の有害事象は、イブプロフェン L-リシン群で「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」であったが、プラセボ群ではなかった。

表 2.7.4-23　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧（再集計）

投与群	被験者識別コード	器官別大分類(SOC) /基本語(PT)	発現日	程度 /重篤度	転帰 /転帰日	因果関係	死亡時年齢(日)
イブプロフェン L-リシン	[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /呼吸不全	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Possible	[redacted]
	[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /呼吸不全	20[redacted]	Moderate /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /新生児呼吸窮迫症候群	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Possible	[redacted]
	[redacted]	胃腸障害 /新生児壊死性腸炎	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Possible	[redacted]
	[redacted]	感染症および寄生虫症 /新生児敗血症	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	神経系障害 /新生児脳室内出血	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	神経系障害 /新生児脳室内出血	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Possible	[redacted]
プラセボ	[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /気胸	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /新生児低換気	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Not Related	[redacted]
	[redacted]	感染症および寄生虫症 /新生児敗血症	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	感染症および寄生虫症 /新生児敗血症	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	血液およびリンパ系障害 /血小板減少症	20[redacted]	Mild /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	感染症および寄生虫症 /真菌性敗血症	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Not Related	[redacted]

2) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-2）

(1) 生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）［プロトコルで設定した収集期間］の有害事象発現例における死亡

外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）の有害事象発現例における死亡例一覧を表 2.7.4-24 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死亡例は、試験期間中ではそれぞれ 4 例、4 例及び 2 例、試験期間以降ではそれぞれ 3 例、2 例及び 2 例であった。なお、無治療群の 1 例（#[redacted]）は重篤な有害事象報告期間以後に死亡し、重篤な有害事象報告期間中に死亡に至った重篤な有害事象はなかった。インドメタシン群の 1 例（#[redacted]）は 1 回目投与後 201 日目に死亡したため、当該患者は死亡の解析対象に含ま

れなかった。

死亡に至った最も多い有害事象は「新生児脳室内出血」であった。「関連の可能性のあり」の有害事象は、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それぞれ「新生児脳室内出血（2 例）」であったが、無治療群ではなかった。

表 2.7.4-24　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）の有害事象発現例における死亡例一覧

被験者番号/性別	基本語(PT) [a]	発現までの日数/死亡までの時間 [b]	程度	死因	発現時年齢(日)	在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェン D,L-リシン							
[redacted] [c]/男性	ウレアプラズマ感染	13/66	重度	敗血症、壊死性腸炎	[redacted]	28	Probably Not
[redacted] [c]/男性	胎児循環遺残	8/11	重度	肺高血圧症、気胸、低血圧、心不全	[redacted]	27	Not Related
[redacted] [c]/女性	新生児脳室内出血	1/2	重度	心肺機能不全、IVH Grade III	[redacted]	26	Possible
[redacted] [c]/男性	新生児敗血症	13/18	中等度	敗血症、髄膜炎、痙攣を伴う神経減弱	[redacted]	26	Not Related
[redacted] [c]/女性	新生児敗血症	8/21	重度	治療不可能な感染症	[redacted]	29	Not Related
[redacted] [c]/男性	新生児脳室内出血	2/5	重度	脳室内出血	[redacted]	26	Possible
[redacted] [c]/男性	新生児脳室内出血	4/4	重度	IVH Grade IV ; 集中治療の中止	[redacted]	29	Not Related
インドメタシン							
[redacted] [c]/女性	新生児多臓器不全	3/17	重度	多臓器不全	[redacted]	26	Not Related
[redacted] [c]/女性	新生児敗血症	9/9	重度	敗血症	[redacted]	25	Probably Not
[redacted] [c]/女性	新生児脳室内出血	1/22	重度	脳室内出血、壊死性腸炎	[redacted]	26	Possible
[redacted] [c]/男性	新生児脳室内出血	1/13	重度	呼吸の悪化、脳室内出血;介入の中止	[redacted]	27	Possible
[redacted] [c]/女性	新生児多臓器不全	2/7	重度	多臓器不全	[redacted]	26	Not Related

表 2.7.4-24　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）の有害事象発現例における死亡例一覧（続き）

被験者番号/性別	基本語(PT) [a]	発現までの日数/死亡までの時間 [b]	程度	死因	発現時年齢(日)	在胎年齢(週)	因果関係
[redacted]/男性	新生児脳室内出血	-1/2	重度	出血性梗塞を伴う IVH Grade II/III、既存の白質軟化症;集中治療の中止	[redacted]	28	Not Related
無治療							
[redacted][c]/女性	胎児循環遺残	2/11	重度	心不全	[redacted]	28	Probably Not
[redacted][c]/女性	新生児敗血症	5/8	重度	壊死性腸炎/腹膜炎	[redacted]	26	Not Related
[redacted][c]/男性	新生児脳室内出血	3/41	重度	二次性出血、水頭症;集中治療の中止	[redacted]	29	Not Related
[redacted]/男性	収集できず	該当せず/62	該当せず	多臓器不全	該当せず	25	

a：死亡に至った有害事象
b：1 回目投与後又は無治療群への登録後の経過日数
c：初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡
MedDRA/J Ver.19.0、CTD 5.3.5.1-2 Table 12 を改変

(2) 初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧（再集計）を表 2.7.4-25 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死亡例はそれぞれ 7 例、5 例及び 3 例であった。

死亡に至った最も多い有害事象は「新生児脳室内出血」であった。「関連の可能性のあり」の有害事象は、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それぞれ「新生児脳室内出血（2 例）」であったが、無治療群ではなかった。

表 2.7.4-25　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧（再集計）

投与群	被験者識別コード	器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	発現日	程度/重篤度	転帰/転帰日	因果関係	死亡時年齢(日)
イブプロフェン D,L-リシン	[redacted]	感染症および寄生虫症/新生児敗血症	19[redacted]	Moderate/SERIOUS	Death/19[redacted]	Not Related	[redacted]
	[redacted]	感染症および寄生虫症/新生児敗血症	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Not Related	[redacted]
	[redacted]	胃腸障害/新生児壊死性腸炎	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Probably Not	[redacted]
		感染症および寄生虫症/ウレアプラズマ感染	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	先天性、家族性および遺伝性障害/胎児循環遺残	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Not Related	[redacted]
	[redacted]	神経系障害/新生児脳室内出血	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Possible	[redacted]
	[redacted]	神経系障害/新生児脳室内出血	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Not Related	[redacted]
	[redacted]	神経系障害/新生児脳室内出血	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Possible	[redacted]
インドメタシン	[redacted]	妊娠、産褥および周産期の状態/新生児多臓器不全	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Not Related	[redacted]
	[redacted]	妊娠、産褥および周産期の状態/新生児多臓器不全	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Not Related	[redacted]
	[redacted]	感染症および寄生虫症/新生児敗血症	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	神経系障害/新生児脳室内出血	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Possible	[redacted]
	[redacted]	神経系障害/新生児脳室内出血	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Possible	[redacted]
無処置	[redacted]	神経系障害/新生児脳室内出血	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Not Related	[redacted]
		神経系障害/水頭症	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Not Related	[redacted]
	[redacted]	先天性、家族性および遺伝性障害/胎児循環遺残	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	胃腸障害/新生児壊死性腸炎	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Not Related	[redacted]
		感染症および寄生虫症/新生児敗血症	19[redacted]	Severe/SERIOUS	Death/19[redacted]	Not Related	[redacted]

3) オープンラベル試験（試験番号：SJP-0129/3-01、資料番号：評価資料 5.3.5.2-1）

日本人未熟児 PDA 患者における死亡例はなかった。

4) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.4-1）

外国人未熟児における死亡例一覧を表 2.7.4-26 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死亡例は、試験期間中ではそれぞれ14例及び21例、試験期間以後ではそれぞれ8例及び4例であった。なお、イブプロフェン D,L-リシン群の2例（#[redacted]、#[redacted]）及びプラセボ群の4例（#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]）については、死亡に伴う重篤な有害事象は報告されなかった。

死亡を伴う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（#[redacted]）及びイブプロフェン D,L-リシン群の1例（#[redacted]）では死亡を伴う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」の有害事象はイブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群ともに「新生児脳室内出血」であった。

表 2.7.4-26　外国人未熟児における死亡例一覧

被験者番号/性別	基本語(PT)[a]	発現までの日数/死亡までの時間[b]	程度	死因	死亡時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)
イブプロフェン D,L-リシン						
[redacted]/女性	新生児呼吸窮迫症候群	0/3	重度	呼吸不全	[redacted]	26.9
[redacted]/男性	新生児低血圧	3/3	重度	間質性肺気腫、持続性低酸素血症、呼吸性アシドーシス、心不全	[redacted]	27.0
[redacted]/女性	新生児脳室内出血	2/4	重度	凝固障害；IVH Grade IV	[redacted]	29.0
[redacted]/女性	新生児凝固障害 新生児脳室内出血 血小板数減少	2/5 2/5 2/5	重度 重度 重度	凝固障害；IVH Grade IV	[redacted]	29.0
[redacted]/女性	毛細血管漏出症候群	3/54	重度	心肺不全	[redacted]	26.7
[redacted]/女性	新生児敗血症	5/6	重度	敗血症	[redacted]	29.0
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[c]	1/1	重度	IVH Grade III/IVのため集中治療の中止	[redacted]	25.6
[redacted]/女性	敗血症性ショック	3/7	重度	重大な脳出血のため集中治療の中止	[redacted]	28.7
[redacted]/女性	新生児敗血症	27/55	重度	敗血症	[redacted]	24.6
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[c]	0/25	重度	IVH Grade III	[redacted]	28.7
[redacted]/女性	新生児呼吸窮迫症候群	31/31	重度	呼吸不全	[redacted]	24.4
[redacted]/女性	新生児呼吸不全	0/57	重度	未熟性、合併症	[redacted]	24.4
[redacted]/男性	医療機器関連敗血症	20/32	重度	敗血症、多臓器不全	[redacted]	26.6
[redacted]/男性	該当せず	該当せず/17	該当せず	腎不全	[redacted]	23.7

表 2.7.4-26　外国人未熟児における死亡例一覧（続き）

被験者番号/性別	基本語(PT)[a]	発現までの日数/死亡までの時間[b]	程度	死因	死亡時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)
[redacted]/男性	新生児脳室内出血	1/1	重度	IVH Grade IV	[redacted]	23.7
[redacted]/男性	カンジダ性敗血症	8/24	重度	カンジダ・アルビカンスによる敗血症	[redacted]	24.4
[redacted]/男性	呼吸不全	8/8	重度	IVH Grade III を伴う呼吸不全	[redacted]	29.0
[redacted]/女性	該当せず	該当せず/38	該当せず	敗血症、IVH Grade III/IV	[redacted]	25.4
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[d]	2/4	重度	IVH Grade IV	[redacted]	27.0
[redacted]/男性	注射部位漏出	23/31	重度	腎不全	[redacted]	29.7
[redacted]/男性	新生児心不全	26/40	重度	心不全	[redacted]	24.7
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[c]	2/2	重度	IVH Grade IV	[redacted]	25.0
プラセボ						
[redacted]/男性	新生児脳室内出血	2/2	重度	心肺停止	[redacted]	25.9
[redacted]/女性	肺出血	1/1	重度	心肺停止	[redacted]	25.9
[redacted]/男性	新生児脳室内出血 新生児敗血症	該当せず/4 3/4	重度 重度	心肺停止、大腸菌性敗血症、IVH の可能性	[redacted]	27.4
[redacted]/男性	新生児低酸素症	0/0	重度	低酸素血症	[redacted]	26.1
[redacted]/男性	新生児敗血症	-1/0	重度	大腸菌性敗血症による回復不能な代謝性アシドーシス	[redacted]	28.0
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[c]	1/2	重度	IVH Grade IV	[redacted]	28.6
[redacted]/男性	新生児呼吸窮迫症候群	0/9	重度	呼吸不全	[redacted]	28.0
[redacted]/男性	新生児低血圧	0/26	重度	心血管不全	[redacted]	27.0
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[c]	1/2	重度	IVH	[redacted]	27.0
[redacted]/女性	新生児脳室内出血	5/5	重度	脳室内出血、脳実質内出血	[redacted]	25.4
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[c]	1/2	重度	IVH Grade IV のため集中治療の中止	[redacted]	24.9
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[c]	1/1	重度	血液量減少性ショック、IVH Grade III/IV、集中治療の中止	[redacted]	25.7
[redacted]/男性	該当せず	該当せず/58	該当せず	手術時の合併症	[redacted]	25.6

表 2.7.4-26　外国人未熟児における死亡例一覧（続き）

被験者番号/性別	基本語(PT)[a]	発現までの日数/死亡までの時間[b]	程度	死因	死亡時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)
[redacted]/女性	敗血症性ショック[c]	1/4	重度	敗血症性ショック 頭蓋内出血	[redacted]	28.0
[redacted]/女性	新生児呼吸窮迫症候群 肺低形成	8/8 8/8	重度 重度	呼吸不全	[redacted]	27.0
[redacted]/女性	新生児呼吸窮迫症候群[c]	1/1	重度	呼吸不全 循環不全	[redacted]	24.9
[redacted]/男性	新生児低酸素症	22/22	重度	呼吸不全	[redacted]	25.0
[redacted]/女性	該当せず	該当せず/41	該当せず	敗血症性毒性状態	[redacted]	26.7
[redacted]/女性	該当せず	該当せず/59	該当せず	劇症型腸内細菌性敗血症	[redacted]	29.3
[redacted]/女性	気胸	13/13	重度	呼吸不全、気胸	[redacted]	25.1
[redacted]/女性	新生児脳室内出血[d]	2/4	重度	IVH Grade IV	[redacted]	27.0
[redacted]/女性	新生児壊死性腸炎	13/16	重度	多臓器不全	[redacted]	25.6
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[d]	3/5	重度	IVH Grade IV	[redacted]	26.7
[redacted]/男性	新生児心不全[c]	2/2	重度	心不全	[redacted]	25.7
[redacted]/女性	該当せず	該当せず/56	該当せず	IVH Grade III/IV 白質軟化症	[redacted]	27.7

死亡に至った重篤な有害事象が記載されていない場合は「該当せず」と表記。

a：死亡に至った有害事象

b：1 回目投与後の経過日数

c：中止に至った有害事象

d：治験薬との因果関係が関連の可能性あり

MedDRA/J Ver.19.0、CTD 5.3.5.4-1 Table 11 を改変

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

1) 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、資料番号：参考資料5.3.5.1-1）

(1) 同意取得時から最終投与後 30 日目まで（プロトコルで設定した収集期間）に発現した重篤な有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象の要約を表 2.7.4-27 に示した。なお、重篤な有害事象の集計に死亡を含めた。

試験期間中又は最終投与後 30 日以内に発現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例数（発現率）はそれぞれ 29 例（42.6%）及び 31 例（45.6%）で、両群間に有意な差は認められなかった。

頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）は、イブプロフェン L-リシン群では「新生児脳室内出血（14.7%）」「新生児敗血症（13.2%）」及び「新生児壊死性腸炎（10.3%）」、プラセボ群では「新生児敗血症（16.2%）」「新生児脳室内出血（10.3%）」「動脈管開存症（8.8%）」及び「新生児壊死性腸炎（7.4%）」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であった重篤な有害事象（5%以上の差）はなかった。

表 2.7.4-27 外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
重篤な有害事象発現例数	29(42.6)	31(45.6)
血液およびリンパ系障害	1(1.5)	2(2.9)
血小板減少症	1(1.5)	2(2.9)
心臓障害	0(0.0)	1(1.5)
上室性頻脈	0(0.0)	1(1.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	3(4.4)	6(8.8)
動脈管開存症	3(4.4)	6(8.8)
内分泌障害	2(2.9)	1(1.5)
副腎機能不全	2(2.9)	1(1.5)
胃腸障害	9(13.2)	6(8.8)
新生児壊死性腸炎	7(10.3)	5(7.4)
腸管穿孔	2(2.9)	0(0.0)
腹部膨満	0(0.0)	1(1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(1.5)	0(0.0)
穿刺部位出血	1(1.5)	0(0.0)

表 2.7.4-27　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
感染症および寄生虫症	10(14.7)	12(17.6)
新生児敗血症	9(13.2)	11(16.2)
肺炎	1(1.5)	0(0.0)
ブドウ球菌感染	0(0.0)	1(1.5)
真菌性敗血症	0(0.0)	1(1.5)
臨床検査	2(2.9)	2(2.9)
血液培養陽性	1(1.5)	1(1.5)
血中ナトリウム増加	0(0.0)	1(1.5)
酸素飽和度低下	1(1.5)	0(0.0)
神経系障害	10(14.7)	8(11.8)
新生児脳室内出血	10(14.7)	7(10.3)
痙攣発作	0(0.0)	1(1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(5.9)	7(10.3)
新生児呼吸窮迫症候群	1(1.5)	2(2.9)
気胸	1(1.5)	2(2.9)
肺出血	0(0.0)	2(2.9)
呼吸不全	2(2.9)	0(0.0)
新生児低換気	0(0.0)	1(1.5)
外科および内科処置	0(0.0)	1(1.5)
蘇生法	0(0.0)	1(1.5)
血管障害	1(1.5)	1(1.5)
新生児低血圧	0(0.0)	1(1.5)
出血	1(1.5)	0(0.0)

MedDRA/J Ver.19.0、n(%)で表示。
CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 1004 を改変

次に、当該患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-28 に示した。なお、重篤な有害事象の集計に死亡を含めた。

「関連の可能性あり」の重篤な有害事象は、イブプロフェン L-リシン群では「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」、プラセボ群では「新生児脳室内出血」であった。「おそらく関連あり」の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-28　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象一覧

投与群	被験者識別番号 え性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェン L-リシン	[redacted]/Female	新生児壊死性腸炎	15	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.3	Probably Not
		酸素飽和度低下	18	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.3	Not Related
	[redacted]/Female	出血[c]	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.9	Possible
		血液培養陽性[c]	12	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.9	Not Related
		新生児敗血症	20	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	24.9	Not Related
	[redacted]/Female	穿刺部位出血[c]	8	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.4	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	2	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.4	Not Related
		新生児壊死性腸炎	28	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.4	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症	21	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Probably Not
	[redacted]/Female	血小板減少症[b,c]	2	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	25.4	Possible
		新生児敗血症	14	Severe	Death	[redacted]	25.4	Not Related
え	[redacted]/Female	呼吸不全[c]	0	Severe	Death	[redacted]	26.0	Possible
	[redacted]/Female	呼吸不全[c]	9	Moderate	Death	[redacted]	26.3	Probably Not
	[redacted]/Male	肺炎[c]	11	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	25.4	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	7	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	3	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	24.0	Possible
		気胸[c]	7	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	24.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児壊死性腸炎[c]	5	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	24.6	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	5	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	25.6	Possible
	[redacted]/Female	新生児呼吸窮迫症候群[c]	4	Severe	Death	[redacted]	25.4	Possible
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	8	Moderate	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	24.0	Probably Not
		新生児敗血症	24	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.0	Probably Not
	[redacted]/Female	え[c]	3	Severe	Death	[redacted]	23.0	Possible
え	[redacted]/Male	新生児壊死性腸炎	24	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	26.6	Probably Not

表 2.7.4-28　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェン L-リシン	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	0	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	25.0	Probably Not
		新生児敗血症	15	Moderate	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	25.0	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	3	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	26.0	Possible
		新生児敗血症[c]	3	Severe	Death	[redacted]	26.0	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児壊死性腸炎[c]	6	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	27.1	Probably Not
	[redacted]/Female	新生児壊死性腸炎	15	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
		新生児脳室内出血	15	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	26.0	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	2	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	25.0	Not Related
	[redacted]/Male	動脈管開存症	21	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Female	動脈管開存症	16	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.7	Not Related
		副腎機能不全	19	Severe		[redacted]	25.7	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	5	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.9	Not Related
		新生児敗血症[c]	8	Severe	Recovered/Resolved w/Sequelae	[redacted]	25.9	Not Related
	[redacted]/Female	副腎機能不全	17	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Not Related
		動脈管開存症	20	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Not Related
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	1	Severe	Death	[redacted]	23.4	Probably Not
	[redacted]/Male	腸管穿孔[c]	4	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.7	Possible
		新生児脳室内出血[c]	5	Severe	Death	[redacted]	25.7	Possible
	[redacted]/Female	腸管穿孔[c]	6	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	24.3	Probably Not
		新生児脳室内出血[c]	10	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	24.3	Not Related
プラセボ	[redacted]/Female	蘇生法[c]	4	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	24.0	Not Related
		血液培養陽性	14	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.0	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	10	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	24.4	Not Related
	[redacted]/Male	気胸[c]	1	Severe	Death	[redacted]	26.9	Probably Not

表 2.7.4-28　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
プラセボ	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	12	Moderate	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	24.4	Not Related
		新生児敗血症	17	Severe	Death	[redacted]	24.4	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	4	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.4	Probably Not
		新生児低換気[c]	11	Severe	Death	[redacted]	27.4	Not Related
	[redacted]/Male	新生児低血圧[c]	2	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	30.0	Not Related
		新生児敗血症[c]	3	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	30.0	Not Related
	[redacted]/Female	肺出血[c]	1	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	27.0	Probably Not
		新生児敗血症[c]	9	Severe	Death	[redacted]	27.0	Probably Not
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	13	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Male	血中ナトリウム増加[c]	2	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	23.4	Not Related
		新生児脳室内出血[c]	3	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	23.4	Possible
		気胸[c]	12	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	23.4	Not Related
	[redacted]/Male	新生児呼吸窮迫症候群[c]	8	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	26.6	Not Related
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血	20	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	25.6	Probably Not
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	1	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.4	Not Related
	[redacted]/Male	痙攣発作[c]	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
		腹部膨満	30	Severe		[redacted]	26.0	Probably Not
	[redacted]/Female	新生児壊死性腸炎	28	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	28.6	Not Related
	[redacted]/Male	動脈管開存症	28	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.0	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児壊死性腸炎	19	Severe	Death	[redacted]	24.3	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	2	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	27.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児呼吸窮迫症候群[c]	1	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	25.3	Not Related
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	2	Severe	Unknown	[redacted]	25.3	Probably Not
		新生児敗血症[c]	4	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	25.3	Not Related
		動脈管開存症	25	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.3	Probably Not

表 2.7.4-28　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
プラセボ	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	12	Severe	Death	[redacted]	25.0	Probably Not
	[redacted]/Male	肺出血c	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.0	Probably Not
		新生児脳室内出血[c]	12	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	25.0	Probably Not
	[redacted]/Female	血小板減少症	29	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血	-1	Moderate	Death	[redacted]	24.0	Not Related
		血小板減少症[c]	3	Mild	Death	[redacted]	24.0	Probably Not
	[redacted]/Female	新生児壊死性腸炎[c]	8	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児壊死性腸炎[c]	13	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	25.0	Probably Not
	[redacted]/Male	真菌性敗血症[c]	10	Severe	Death	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	10	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	28.6	Not Related
		動脈管開存症	25	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	28.6	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	11	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	24.3	Not Related
		上室性頻脈[c]	12	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	24.3	Not Related
		副腎機能不全[c]	12	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	24.3	Not Related
		ブドウ球菌感染	21	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	24.3	Not Related
	[redacted]/Male	動脈管開存症	18	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.3	Not Related
	[redacted]/Male	動脈管開存症	18	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.3	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症	28	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.9	Not Related
	[redacted]/Female	新生児壊死性腸炎	19	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	26.7	Probably Not
		動脈管開存症	19	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.7	Probably Not

a：1回目投与後の経過日数
b：投与中止に至った事象
c：初回投与日から14日目までに発現した重篤な有害事象
CTD 5.3.5.1-1 Table 14を改変

(2) 初回投与日から 14 日目までに発現した重篤な有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した重篤な有害事象及び因果関係を否定できない重篤な有害事象の要約（再集計）をそれぞれ表 2.7.4-29 及び表 2.7.4-30 に示した。なお、重篤な有害事象の集計に死亡を含め、「関連なし」以外の重篤な有害事象を「因果関係を否定できない重篤な有害事象」とした。

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例数（発現率）はそれぞれ 22 例（32.4%）であった。頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）は、イブプロフェン L-リシン群では「新生児敗血症（5.9%）」及び「新生児脳室内出血（13.2%）」、プラセボ群では「新生児敗血症（14.7%）」及び「新生児脳室内出血（7.4%）」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であった重篤な有害事象（5%以上の差）は「新生児脳室内出血（13.2% vs 7.4%）」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因果関係を否定できない重篤な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 16 例（23.5%）及び 9 例（13.2%）であった、因果関係を否定できない重篤な有害事象のうち、頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）は、イブプロフェン L-リシン群及では「新生児脳室内出血（10.3%）」であったが、プラセボ群ではなかった。イブプロフェン L-リシン群がプラセボ群に比し高率であった因果関係を否定できない重篤な有害事象（5%以上の差）は、「新生児脳室内出血（10.3% vs 4.4%）」であった。

表 2.7.4-29　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した重篤な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	22 (32.4)	22 (32.4)
胃腸障害	5 (7.4)	2 (2.9)
新生児壊死性腸炎	3 (4.4)	2 (2.9)
腸管穿孔	2 (2.9)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	0 (0.0)
穿刺部位出血	1 (1.5)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (1.5)
蘇生法	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	5 (7.4)	11 (16.2)
新生児敗血症	4 (5.9)	10 (14.7)
新生児カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
ウレアプラズマ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)
院内感染	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.5)
肺炎	1 (1.5)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.5)	1 (1.5)
血小板減少症	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児低血圧	0 (0.0)	1 (1.5)
出血	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.9)	7 (10.3)
気胸	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児呼吸窮迫症候群	1 (1.5)	2 (2.9)
肺出血	0 (0.0)	2 (2.9)
呼吸不全	2 (2.9)	0 (0.0)
新生児仮死	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低換気	0 (0.0)	1 (1.5)
乳び胸	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.5)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-29　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した重篤な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
神経系障害	9 (13.2)	6 (8.8)
新生児脳室内出血	9 (13.2)	5 (7.4)
水頭症	0 (0.0)	0 (0.0)
脳室周囲白質軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (1.5)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.5)
副腎機能不全	0 (0.0)	1 (1.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児多臓器不全a	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.5)	1 (1.5)
血液培養陽性	1 (1.5)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	1 (1.5)

表 2.7.4-30　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない重篤な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	16 (23.5)	9 (13.2)
胃腸障害	5 (7.4)	1 (1.5)
新生児壊死性腸炎	3 (4.4)	1 (1.5)
腸管穿孔	2 (2.9)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	3 (4.4)
新生児敗血症	1 (1.5)	3 (4.4)
ウレアプラズマ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.5)	1 (1.5)
血小板減少症	1 (1.5)	1 (1.5)
血管障害	1 (1.5)	0 (0.0)
出血	1 (1.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.4)	3 (4.4)
新生児呼吸窮迫症候群	1 (1.5)	0 (0.0)
肺出血	0 (0.0)	2 (2.9)
呼吸不全	2 (2.9)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児仮死	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	7 (10.3)	3 (4.4)
新生児脳室内出血	7 (10.3)	3 (4.4)
水頭症	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)

2) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-2）

(1) 生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）［プロトコルで設定した収集期間］に発現した重篤な有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象の要約を表 2.7.4-31 に示した。なお、重篤な有害事象の集計に死亡を含めた。

試験期間中又は最終投与後 30 日以内（又は無治療群では生後 32 日目）に発現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重篤な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 36 例（49.3%）、30 例（41.1%）及び 22 例（34.4%）であった。

頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）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のいずれの群においても、「新生児敗血症（21.9% vs 15.1% vs 23.4%）」及び「新生児脳室内出血（11.0% vs 6.8% vs 7.8%）」であった。

表 2.7.4-31　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(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)
重篤な有害事象発現例数	36(49.3)	30(41.1)	22(34.4)
血液およびリンパ系障害	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児血小板減少症	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児不整脈	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
胎児循環遺残	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
胃腸障害	3(4.1)	4(5.5)	2(3.1)
新生児壊死性腸炎	2(2.7)	2(2.7)	1(1.6)
十二指腸穿孔	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
腸管穿孔	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児腸閉塞	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
小腸穿孔	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
全身性炎症反応症候群	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	22(30.1)	21(28.8)	16(25.0)
新生児敗血症	16(21.9)	11(15.1)	15(23.4)
新生児肺炎	2(2.7)	2(2.7)	1(1.6)
新生児カンジダ感染	1(1.4)	3(4.1)	0(0.0)
医療機器関連敗血症	2(2.7)	0(0.0)	0(0.0)
ウレアプラズマ感染	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
医療機器関連感染	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
ロタウイルス胃腸炎	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
院内感染	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
レンサ球菌性肺炎	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
上気道感染	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
真菌性尿路感染	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
ブドウ球菌感染	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
腸球菌感染	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児感染	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
熱傷	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
臨床検査	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
血中カリウム増加	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
代謝および栄養障害	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
代謝性アシドーシス	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
食物不耐性	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4-31　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(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)
神経系障害	11(15.1)	6(8.2)	8(12.5)
新生児脳室内出血	8(11.0)	5(6.8)	5(7.8)
水頭症	3(4.1)	0(0.0)	2(3.1)
脳室周囲白質軟化症	1(1.4)	1(1.4)	2(3.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)
新生児多臓器不全 [a]	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)
腎および尿路障害	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
高血圧性腎症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(11.0)	5(6.8)	5(7.8)
気胸	2(2.7)	2(2.7)	3(4.7)
新生児呼吸窮迫症候群	3(4.1)	1(1.4)	2(3.1)
肺出血	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
新生児仮死	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
肺水腫	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
上気道性喘鳴	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
乳び胸	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	0(0.0)	2(2.7)	1(1.6)
新生児低血圧	0(0.0)	1(1.4)	1(1.6)
新生児高血圧	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)

MedDRA/J Ver.19.0、n(%)で表示

a：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「妊娠、産褥および周産期の状態」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 1004 を改変

次に、当該患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-32 に示した。なお、重篤な有害事象の集計に死亡を含めた。

「関連の可能性あり」の重篤な有害事象は、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」、無治療群では「新生児敗血症」「新生児脳室内出血」及び「十二指腸穿孔」であった。「おそらく関連あり」の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4-32　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェンD,L-リシン	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	13	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.3	Not Related
		医療機器関連敗血症	27	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.3	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症	32	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	28.0	Not Related
	[redacted]/Male	水頭症[c]	7	Moderate	Recovered/Resolved w/Sequelae	[redacted]	30.1	Not Related
	[redacted]/Male	新生児カンジダ感染[c]	1	Mild	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
		新生児敗血症[c]	13	Moderate	Death	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	8	Severe	Death	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症	15	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]		Not Related
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	0	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	26.0	Not Related
		新生児感染[c]	4	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
		腸球菌感染	15	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Male	ウレアプラズマ感染[c]	13	Severe	Death	[redacted]	28.0	Probably Not
		新生児壊死性腸炎[c]	13	Severe	Death	[redacted]	28.0	Probably Not
		新生児呼吸窮迫症候群[c]	13	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	28.0	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血	-1	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	29.0	Not Related
		新生児敗血症[c]	9	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	3	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Male	乳び胸[c]	11	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	29.9	Not Related
	[redacted]/Male	新生児血小板減少症[c]	0	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.4	Not Related
		新生児敗血症[c]	7	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	27.4	Not Related
		胎児循環遺残[c]	8	Severe	Death	[redacted]	27.4	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症	15	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.7	Not Related

表 2.7.4-32　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェンD,L-リシン	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	2	Severe	Death	[redacted]	26.0	Possible
	[redacted]/Female	気胸[c]	0	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Female	水頭症[c]	10	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	30.0	Possible
	[redacted]/Male	新生児仮死[c]	7	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	29.6	Probably Not
		新生児脳室内出血[c]	7	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	29.6	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児肺炎[c]	9	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	33.7	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	11	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted]/Female	医療機器関連敗血症	25	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.0	Not Related
	[redacted]/Female	腸管穿孔	21	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.1	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	6	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.9	Not Related
	[redacted]/Male	新生児呼吸窮迫症候群[c]	0	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	29.3	Not Related
		新生児不整脈[c]	1	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	29.3	Not Related
		熱傷[c]	2	Mild	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	29.3	Not Related
		新生児脳室内出血[c]	4	Severe	Death	[redacted]	29.3	Not Related
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	0	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	28.0	Not Related
		水頭症[c]	0	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	28.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	5	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Not Related
		新生児呼吸窮迫症候群[c]	12	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	26.9	Not Related
		新生児敗血症	29	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Not Related
		新生児肺炎	29	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症	24	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	32.3	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	1	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	33.6	Not Related

表 2.7.4-32　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェンD,L-リシン	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	9	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	27.6	Not Related
		気胸	18	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.6	Probably Not
		新生児敗血症	26	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	27.6	Probably Not
	[redacted]/Male	脳室周囲白質軟化症[c]	4	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	30.0	Not Related
	[redacted]/Female	院内感染[c]	1	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	31.6	Not Related
	[redacted]/Male	新生児壊死性腸炎[c]	4	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.3	Possible
	[redacted]/Male	レンサ球菌性肺炎[c]	11	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.0	Not Related
	[redacted]/Female	食物不耐性	27	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.0	Possible
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	9	Severe	Unknown	[redacted]	32.0	Possible
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	1	Severe	Death	[redacted]	26.3	Possible
		肺出血[c]	1	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	26.3	Possible
	[redacted]/Female	新生児敗血症	14	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.7	Probably Not
インドメタシン	[redacted]/Male	肺水腫[c]	9	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	30.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児カンジダ感染[c]	7	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	26.6	Not Related
	[redacted]/Female	新生児高血圧[c]	4	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	29.0	Not Related
		新生児脳室内出血[c]	4	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted]/Female	全身性炎症反応症候群[c]	11	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Probably Not
		ブドウ球菌感染	33	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Probably Not
	[redacted]/Female	熱傷[c]	1	Mild	Recovering/Resolving	[redacted]	25.9	Not Related
		新生児カンジダ感染[c]	3	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	25.9	Not Related
		新生児多臓器不全[c]	3	Severe	Death	[redacted]	25.9	Not Related
		ウレアプラズマ感染[c]	8	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	25.9	Not Related

表 2.7.4-32　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
インドメタシン	[redacted] /Female	新生児低血圧	-1	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	26.0	Not Related
		代謝性アシドーシス[c]	0	Mild	Recovering/Resolving	[redacted]	26.0	Not Related
		血中カリウム増加[c]	1	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
		新生児多臓器不全[c]	2	Severe	Death	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	3	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	30.9	Not Related
	[redacted] /Male	新生児敗血症	14	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	30.0	Not Related
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	9	Severe	Death	[redacted]	25.0	Probably Not
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	11	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	31.0	Possible
	[redacted] /Male	新生児壊死性腸炎[c]	8	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	25.3	Possible
		新生児カンジダ感染	14	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	25.3	Possible
	[redacted] /Male	ブドウ球菌性敗血症[c]	9	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	28.7	Probably Not
	[redacted] /Male	新生児肺炎	14	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.7	Probably Not
	[redacted] /Male	新生児敗血症[c]	8	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted] /Female	気胸[c]	7	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.1	Not Related
		小腸穿孔[c]	10	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.1	Possible
	[redacted] /Female	新生児脳室内出血[c]	1	Severe	Death	[redacted]	26.3	Possible
		新生児壊死性腸炎	16	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	26.3	Probably Not
	[redacted] /Male	新生児脳室内出血	-1	Severe	Death	[redacted]	28.1	Not Related
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	10	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	29.4	Probably Not
		新生児敗血症	21	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	29.4	Probably Not
	[redacted] /Male	脳室周囲白質軟化症[c]	5	Moderate	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	30.1	Not Related
		新生児敗血症[c]	6	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	30.1	Probably Not
		上気道性喘鳴	32	Mild	Unknown	[redacted]	30.1	Not Related

表 2.7.4-32　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
インドメタシン	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	2	Severe	Recovered/Resolved w/Sequelae	[redacted]	33.6	Possible
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	10	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.1	Not Related
		新生児敗血症	23	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.1	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	7	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	28.4	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	8	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.6	Probably Not
	[redacted]/Female	上気道感染[c]	10	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	29.4	Not Related
	[redacted]/Male	新生児呼吸窮迫症候群[c]	8	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Probably Not
		真菌性尿路感染[c]	8	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	1	Severe	Death	[redacted]	27.3	Possible
	[redacted]/Female	新生児腸閉塞	24	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.0	Possible
	[redacted]/Female	新生児敗血症	15	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	28.0	Probably Not
	[redacted]/Female	ロタウイルス胃腸炎	23	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted]/Female	気胸[c]	3	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.0	Not Related
		新生児肺炎	30	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.0	Probably Not
無治療	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	5	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	27.4	Possible
		十二指腸穿孔[c]	6	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.4	Possible
	[redacted]/Male	水頭症		Severe	Recovered/Resolved w/Sequelae		29.0	Not Related
		新生児敗血症[c]	10	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症	21	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.9	Not Related
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	2	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	31.0	Not Related
	[redacted]/Male	気胸[c]	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	30.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症	16	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.0	Possible
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	8	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	25.3	Not Related

表 2.7.4-32　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
無治療	[redacted] /Male	新生児低血圧[c]	0	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	31.0	Not Related
		新生児敗血症[c]	9	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	31.0	Not Related
		高血圧性腎症[c]	12	Severe	Recovered/Resolved w/Sequelae	[redacted]	31.0	Not Related
	[redacted] /Female	肺出血[c]	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	30.6	Not Related
	[redacted] /Female	気胸[c]	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	29.6	Not Related
		新生児呼吸窮迫症候群[c]	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	29.6	Not Related
	[redacted] /Male	新生児敗血症	16	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.0	Not Related
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	13	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	28.1	Not Related
	[redacted] /Female	新生児呼吸窮迫症候群[c]	1	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.7	Not Related
		新生児敗血症[c]	7	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.7	Not Related
		新生児敗血症	28	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.7	Not Related
	[redacted] /Male	新生児脳室内出血[c]	2	Severe	Death	[redacted]	28.7	Not Related
		水頭症[c]	2	Severe	Death	[redacted]	28.7	Not Related
		新生児肺炎	24	Moderate	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	28.7	Not Related
	[redacted] /Female	新生児脳室内出血[c]	2	Moderate	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	28.7	Not Related
	[redacted] /Female	気胸[c]	1	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	32.1	Not Related
		新生児敗血症[c]	12	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	32.1	Probably Not
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	9	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	29.1	Not Related
		脳室周囲白質軟化症	14	Moderate	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	29.1	Not Related
	[redacted] /Male	新生児敗血症[c]	5	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	26.1	Not Related
		医療機器関連感染	25	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.1	Not Related
		脳室周囲白質軟化症	28	Mild	Unknown	[redacted]	26.1	Probably Not
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	11	Severe	Unknown	[redacted]	26.0	Probably Not

表 2.7.4-32　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
無治療	[redacted] /Female	胎児循環遺残[c]	1	Severe	Death	[redacted]	28.0	Probably Not
		新生児敗血症[c]	7	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	28.0	Not Related
	[redacted] /Female	新生児脳室内出血[c]	2	Mild	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
		新生児壊死性腸炎[c]	4	Severe	Death	[redacted]	26.0	Not Related
		新生児敗血症[c]	4	Severe	Death	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted] /Male	新生児敗血症	14	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.0	Probably Not

a：1回目投与後又は無治療群への登録後の経過日数
b：死亡に至った事象；しかし、1回目投与後201日目に死亡したため、当該被験者は死亡例の解析から除外。
c：初回投与日から14日目までに発現した重篤な有害事象
CTD 5.3.5.1-2 Table 14を改変

(2) 初回投与日から 14 日目までに発現した重篤な有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した重篤な有害事象及び因果関係を否定できない重篤な有害事象の要約（再集計）をそれぞれ表 2.7.4-33 及び表 2.7.4-34 に示した。なお、重篤な有害事象の集計に死亡を含め、「関連なし」以外の重篤な有害事象を「因果関係を否定できない重篤な有害事象」とした。

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重篤な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 28 例（38.4%）,24 例（32.9%）及び 18 例（28.1%）であった。重篤な有害事象のうち、頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）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のいずれの群においても、「新生児敗血症（15.1% vs 12.3% vs 17.2%）」及び「新生児脳室内出血（9.6% vs 5.5% vs 7.8%）」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因果関係を否定できない重篤な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 7 例（9.6%）、14 例（19.2%）及び 4 例（6.3%）であった。因果関係を否定できない重篤な有害事象のうち、頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）は、イブプロフェン D,L-リシン群では「新生児脳室内出血（5.5%）」、インドメタシン群では「新生児敗血症（8.2%）」であったが、無治療群ではなかった。

表 2.7.4-33　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した重篤な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	28 (38.4)	24 (32.9)	18 (28.1)
胃腸障害	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (3.1)
新生児壊死性腸炎	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.6)
腸管穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
小腸穿孔	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
穿刺部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蘇生法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	16 (21.9)	14 (19.2)	11 (17.2)
新生児敗血症	11 (15.1)	9 (12.3)	11 (17.2)
新生児カンジダ感染	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
ウレアプラズマ感染	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
院内感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
真菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児血小板減少症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児高血圧	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (9.6)	4 (5.5)	5 (7.8)
気胸	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (4.7)
新生児呼吸窮迫症候群	3 (4.1)	1 (1.4)	2 (3.1)
肺出血	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低換気	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳び胸	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.4-33　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した重篤な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
熱傷	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
心臓障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児不整脈	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	10 (13.7)	5 (6.8)	5 (7.8)
新生児脳室内出血	7 (9.6)	4 (5.5)	5 (7.8)
水頭症	3 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.6)
脳室周囲白質軟化症	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
高血圧性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
胎児循環遺残	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
新生児多臓器不全a	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血液培養陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-34　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない重篤な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	7 (9.6)	14 (19.2)	4 (6.3)
胃腸障害	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.6)
新生児壊死性腸炎	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
腸管穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
小腸穿孔	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	8 (11.0)	2 (3.1)
新生児敗血症	0 (0.0)	6 (8.2)	2 (3.1)
ウレアプラズマ感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.1)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児呼吸窮迫症候群	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
肺出血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	5 (6.8)	3 (4.1)	1 (1.6)
新生児脳室内出血	4 (5.5)	3 (4.1)	1 (1.6)
水頭症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)

3) オープンラベル試験（試験番号：SJP-0129/3-01、資料番号：評価資料 5.3.5.2-1）

日本人未熟児 PDA 患者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 2.7.4-35 及び表 2.7.4-36 に、重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-37 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は 2 例（10.0%）に 2 件、PT 別重篤な有害事象は「頭蓋内出血」及び「気胸」でそれぞれ 1 例（5.0%）に 1 件であった。

イブプロフェン L-リシン群における重篤な副作用は 1 例（5.0%）に 1 件、PT 別副作用は「頭蓋内出血」で 1 例（5.0%）に 1 件であった。

表 2.7.4-35　日本人未熟児 PDA 患者における重篤な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(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

CTD5.3.5.2-1 表12-9を改変

表 2.7.4-36　日本人未熟児 PDA 患者における重篤な副作用の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(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

CTD5.3.5.2-1 表12-10を改変

表 2.7.4-37　日本人未熟児 PDA 患者における重篤な有害事象一覧

MedDRA/J Ver.18.1

被験者識別コード	在胎週数(週) 出生時体重(g) 性別	No.	器官別大分類(SOC) /基本語(PT) /事象名(CRF記載)	発現日(初回投与からの経過日数)	程度 /重篤度 (詳細[a])	処置(治験薬) /処置(治験薬以外)	転帰 /転帰日(初回投与からの経過日数※)	因果関係	コメント
[redacted]	25.7 952 男	01	神経系障害 /頭蓋内出血 /頭蓋内出血GradeIII	20[redacted] (1)	重度 /重篤(7)	中止 /無	未回復 /20[redacted] （63※）	有	有害事象の発症時点より十分な治療を行っているが、今後病変が回復するまでは時間を要すると考えられる。従って治験としての追跡上は転帰未回復で終ると判断した。
[redacted]	27.4 1013 女	03	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /気胸 /緊張性気胸	20[redacted] (2)	重度 /重篤(7)	中止 /有	回復 /20[redacted] （6※）	無	人工呼吸器の使用が原因

a : 1=死亡症例, 2=死亡につながるおそれ(有害事象発生時に被験者が死の危険にさらされた), 3=障害(日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの), 4=障害につながるおそれ, 5=治療のための入院, 6=治療のための入院期間の延長, 7=1～6の6項目に準じて、重篤であると認めた症例, 8=後世代における先天性の疾病又は異常

CTD5.3.5.2-1 付録16.2.12.4を改変

※新薬承認情報提供時に置換えた

4) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.4-1）

外国人未熟児における重篤な有害事象の要約を表 2.7.4-38 に示した。

試験期間中又は最終投与後 30 日以内（又はプラセボ群では生後 30 日）に発現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例数（発現率）はそれぞれ 92 例（42.8%）及び 104 例（47.7%）であった。

頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）は、イブプロフェン D,L-リシン群では「新生児敗血症（13.5%）」「新生児脳室内出血（7.0%）」及び「腸管穿孔（5.1%）」、プラセボ群では「新生児敗血症（23.4%）」「新生児脳室内出血（7.8%）」及び「新生児呼吸窮迫症候群（5.0%）」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発現率の差が 5%以上であった重篤な有害事象は「新生児敗血症（13.5% vs 23.4%）」のみであった。

表 2.7.4-38　外国人未熟児における重篤な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン D,L-リシン(N=215)	プラセボ (N=218)
重篤な有害事象発現例数	92(42.8)	104(47.7)
血液およびリンパ系障害	3(1.4)	6(2.8)
新生児血小板減少症	2(0.9)	6(2.8)
新生児凝固障害	1(0.5)	0(0.0)
心臓障害	2(0.9)	1(0.5)
新生児心不全	1(0.5)	1(0.5)
心筋炎	1(0.5)	0(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	3(1.4)	1(0.5)
グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症	1(0.5)	0(0.0)
肺低形成	0(0.0)	1(0.5)
胃腸奇形	1(0.5)	0(0.0)
先天性甲状腺機能亢進症	1(0.5)	0(0.0)
胃腸障害	19(8.8)	21(9.6)
腸管穿孔	11(5.1)	4(1.8)
新生児壊死性腸炎	4(1.9)	11(5.0)
胎便イレウス	3(1.4)	5(2.3)
回腸穿孔	1(0.5)	1(0.5)
腹部膨満	0(0.0)	1(0.5)
腹水	1(0.5)	0(0.0)
大腸炎	0(0.0)	1(0.5)
腸閉塞	1(0.5)	0(0.0)
気腹	1(0.5)	0(0.0)
胎便栓症候群	0(0.0)	1(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(0.9)	0(0.0)
注射部位漏出	1(0.5)	0(0.0)
注入に伴う反応 [a]	1(0.5)	0(0.0)

表 2.7.4-38　外国人未熟児における重篤な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェンD,L-リシン(N=215)	プラセボ(N=218)
感染症および寄生虫症	46(21.4)	61(28.0)
新生児敗血症	29(13.5)	51(23.4)
医療機器関連敗血症	7(3.3)	8(3.7)
新生児感染	6(2.8)	1(0.5)
新生児肺炎	3(1.4)	2(0.9)
カンジダ感染	1(0.5)	1(0.5)
敗血症性ショック	1(0.5)	1(0.5)
蜂巣炎	0(0.0)	1(0.5)
ヘルペス性髄膜脳炎	0(0.0)	1(0.5)
インフルエンザ	1(0.5)	0(0.0)
カンジダ性敗血症	1(0.5)	0(0.0)
新生児髄膜炎	1(0.5)	0(0.0)
気道感染	1(0.5)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.5)	0(0.0)
処置後合併症	1(0.5)	0(0.0)
臨床検査	4(1.9)	1(0.5)
血小板数減少	3(1.4)	1(0.5)
血中ブドウ糖増加	1(0.5)	0(0.0)
代謝および栄養障害	1(0.5)	0(0.0)
高カリウム血症	1(0.5)	0(0.0)
新生児低ナトリウム血症	1(0.5)	0(0.0)
神経系障害	17(7.9)	17(7.8)
新生児脳室内出血	15(7.0)	17(7.8)
水頭症	1(0.5)	0(0.0)
脳室周囲白質軟化症	1(0.5)	0(0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	1(0.5)	0(0.0)
新生児呼吸窮迫症候群[b]	1(0.5)	0(0.0)
腎および尿路障害	5(2.3)	1(0.5)
新生児腎不全	2(0.9)	1(0.5)
腎不全	2(0.9)	0(0.0)
乏尿	1(0.5)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21(9.8)	23(10.6)
新生児呼吸窮迫症候群	10(4.7)	11(5.0)
肺出血	3(1.4)	4(1.8)
気胸	3(1.4)	3(1.4)
肺高血圧症	1(0.5)	4(1.8)
新生児呼吸不全	1(0.5)	2(0.9)
新生児低酸素症	0(0.0)	2(0.9)
新生児無気肺	1(0.5)	0(0.0)
毛細血管漏出症候群[c]	1(0.5)	0(0.0)
肺気腫	1(0.5)	0(0.0)
呼吸不全	1(0.5)	0(0.0)

表 2.7.4-38　外国人未熟児における重篤な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン D,L-リシン(N=215)	プラセボ (N=218)
血管障害	3(1.4)	3(1.4)
新生児低血圧	2(0.9)	3(1.4)
血栓症	1(0.5)	0(0.0)

MedDRA/J Ver.19.0、n(%)で表示

a：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「傷害、中毒および処置合併症」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「一般・全身障害および投与部位の状態」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

b：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「妊娠、産褥および周産期の状態」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

c：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「血管障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

CTD5.3.5.4-1 Appendix Table 1004 を改変

次に、当該未熟児における「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」と考えられる重篤な有害事象一覧を表 2.7.4-39 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「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」と考えられる重篤な有害事象発現例数はそれぞれ 17 例及び 5 例であった。

「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」の重篤な有害事象は、イブプロフェン D,L-リシン群では「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」、プラセボ群では「新生児壊死性腸炎」「新生児敗血症」「肺高血圧症」「気胸」「新生児呼吸不全」「新生児脳室内出血」及び「肺出血」であった。

表 2.7.4-39　外国人未熟児における「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」と考えられる重篤な有害事象一覧

被験者番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)
イブプロフェン D,L-リシン						
[redacted]/女性	腎不全[b,c]	1	中等度	回復	[redacted]	27.0
[redacted]/女性	肺高血圧症[b]	0	重度	回復	[redacted]	29.6
[redacted]/女性	腸管穿孔	5	重度	不明	[redacted]	27.9
[redacted]/女性	新生児脳室内出血	2	重度	未回復	[redacted]	24.6
[redacted]/男性	新生児腎不全[b,c]	0	中等度	回復	[redacted]	28.7
[redacted]/男性	腸管穿孔[c]	6	重度	回復	[redacted]	25.0
[redacted]/男性	回腸穿孔	7	重度	回復	[redacted]	23.7
[redacted]/女性	乏尿[b]	1	重度	回復	[redacted]	29.0
	新生児低ナトリウム血症[b]	1	重度	回復	[redacted]	
	高カリウム血症[b]	1	重度	回復	[redacted]	
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[b]	3	重度	未回復	[redacted]	29.0
[redacted]/女性	腎不全	0	中等度	回復	[redacted]	29.7
[redacted]/男性	新生児脳室内出血	2	重度	不明	[redacted]	25.3
	新生児壊死性腸炎	13	重度	回復	[redacted]	
[redacted]/女性	新生児脳室内出血	2	中等度	回復	[redacted]	25.4
[redacted]/男性	新生児脳室内出血	2	重度	死亡	[redacted]	27.0
[redacted]/女性	新生児呼吸窮迫症候群[b]	0	重度	回復	[redacted]	29.6
[redacted]/男性	新生児呼吸窮迫症候群	2	中等度	回復	[redacted]	27.9
	胎便イレウス	7	重度	回復	[redacted]	
[redacted]/男性	腸管穿孔	5	重度	回復	[redacted]	25.1
[redacted]/男性	腸管穿孔	13	重度	回復	[redacted]	25.0
プラセボ						
[redacted]/男性	新生児壊死性腸炎	9	中等度	回復	[redacted]	28.9
[redacted]/女性	新生児敗血症	16	中等度	回復	[redacted]	30.0
[redacted]/女性	肺高血圧症	1	重度	未回復	[redacted]	27.0
	気胸	1	重度	未回復	[redacted]	
	新生児呼吸不全	1	重度	未回復	[redacted]	
	新生児脳室内出血	2	重度	死亡	[redacted]	
[redacted]/男性	肺出血	8	中等度	回復	[redacted]	29.3
[redacted]/男性	新生児脳室内出血	3	重度	死亡	[redacted]	26.7

a：1 回目投与後の経過日数

b：中止に至った有害事象

c：治験薬との因果関係がおそらく関連あり

MedDRA/J Ver.19.0、CTD 5.3.5.4-1 Table 13 を改変

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 中止に至った有害事象

1) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-1）

(1) 同意取得時から最終投与後 30 日目まで（プロトコルで設定した収集期間）に発現した中止に至った有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した中止に至った有害事象はイブプロフェン L-リシン群で 1 例(#[redacted])であった(表 2.7.4-28 参照)。当該症例では重篤な有害事象［血小板減少症（血小板数：38,000/mm^3)］が発現し、早期に中止した。生後 55 日目に新生児敗血症により死亡した。因果関係は「関連の可能性あり」であった。

(2) 初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象一覧（再集計）を表 2.7.4-40 に示した。

初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象はイブプロフェン L-リシン群で 1 例（#[redacted]）であった。

当該症例で発現した有害事象は前項に記載した有害事象と同様の事象であった。因果関係は「関連の可能性あり」であった。

表 2.7.4-40　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象一覧（再集計）

投与群	被験者識別コード	器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	発現日	程度/重篤度	転帰/転帰日	因果関係
IBUPROFEN	[redacted]	血液およびリンパ系障害/血小板減少症	投与2日後※	Severe/SERIOUS	Recovering/Resolving	Possible

2) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-2）

(1) 生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）［プロトコルで設定した収集期間］に発現した中止に至った有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4-41 に示した。

中止に至った有害事象はインドメタシン群で 3 例、その内訳は「新生児腎不全」「血小板数減少」及び「血小板減少症」がそれぞれ 1 例であった。

症例#[redacted] は 1 回目投与後 1 日目にクレアチニン高値（1.5 mg/dL）を示し、症例#[redacted] は 1 回目投与後 1 日目に血小板数 57,600/mm^3 を伴う血小板減少症を発現した。因果関係は、前者では「関連なし」、後者では「関連の可能性あり」であった。

また、症例#[redacted] は 1 回目投与前に血小板数減少（56,000/mm^3）を発症していた。当該事象は有害事象ではないが、本事象により投与を中止した。

※新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.4-41　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した中止に至った有害事象一覧

被験者番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰/期間	発現時年齢(日)	在胎年齢(週)
インドメタシン						
[redacted]/女性	新生児腎不全	1	重度	4 日間	[redacted]	25
[redacted][e]/男性	血小板数減少[b]	0	重度	未回復[c]	[redacted]	28
[redacted]/女性	血小板減少症[d]	1	中等度	1 日間	[redacted]	28

a：1 回目投与後の経過日数
b：重篤な有害事象
c：当該未熟児は 1 回目投与後 2 日目に死亡
d：治験薬との因果関係が関連の可能性あり
e：初回投与日から 14 日目までの期間以外の中止に至った有害事象
MedDRA/J Ver.19.0、CTD 5.3.5.1-2 Table 15 を改変

(2) 初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象一覧（再集計）を表 2.7.4-42 に示した。

中止に至った有害事象はインドメタシン群で 2 例、その内訳は「新生児血小板減少症」及び「新生児腎不全」がそれぞれ 1 例であった。因果関係は、前者では「関連の可能性あり」、後者では「関連なし」であった。

表 2.7.4-42　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象一覧（再集計）

投与群	被験者識別コード	器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	発現日	程度/重篤度	転帰/転帰日	因果関係
インドメタシン	[redacted]	血液およびリンパ系障害/新生児血小板減少症	投与1日後※	Moderate/NONSERIOUS		Possible
	[redacted]	腎および尿路障害/新生児腎不全	投与1日後※	Severe/NONSERIOUS		Not Related

3) オープンラベル試験（試験番号：SJP-0129/3-01、資料番号：評価資料 5.3.5.2-1）

日本人未熟児 PDA 患者における治験薬中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4-43 に示した。

イブプロフェン L-リシン群における治験薬中止に至った有害事象は 4 例(20.0%)に 4 件、PT 別有害事象は「乏尿」「頭蓋内出血」「気胸」及び「胎便イレウス」でそれぞれ 1 例であった。

イブプロフェン L-リシン群における治験薬中止に至った副作用は 3 例（15.0%）に 3 件、PT 別副作用は「乏尿」「頭蓋内出血」及び「胎便イレウス」でそれぞれ 1 例であった。

※新薬承認情報提供時に置換えた

表 2.7.4-43　日本人未熟児 PDA 患者における治験薬中止に至った有害事象一覧

MedDRA/J Ver.18.1

被験者識別コード	在胎週数(週) 出生時体重(g) 性別	No.	器官別大分類(SOC) /基本語(PT) /事象名(CRF記載)	発現日(初回投与からの経過日数)	程度 /重篤度 (詳細[a])	処置(治験薬) /処置(治験薬以外)	転帰 /転帰日 (初回投与からの経過日数※)	因果関係	コメント
[redacted]	26.0 734 女	[redacted]	腎および尿路障害 /乏尿 /乏尿	20[redacted] (2)	中等度 /非重篤	中止 /有	回復 /20[redacted] (3※)	有	
[redacted]	25.7 952 男	[redacted]	神経系障害 /頭蓋内出血 /頭蓋内出血GradeIII	20[redacted] (1)	重度 /重篤(7)	中止 /無	未回復 /20[redacted] (63※)	有	有害事象の発症時点より十分な治療を行っているが、今後病変が回復するまでは時間を要すると考えられる。従って治験としての追跡上は転帰未回復で終ると判断した。
[redacted]	27.4 1013 女	[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /気胸 /緊張性気胸	20[redacted] (2)	重度 /重篤(7)	中止 /有	回復 /20[redacted] (6※)	無	人工呼吸器の使用が原因
[redacted]	30.0 802 男	[redacted]	胃腸障害 /胎便イレウス /胎便イレウス	20[redacted] (2)	中等度 /非重篤	中止 /無	軽快 /20[redacted] (3※)	有	

a : 1=死亡症例, 2=死亡につながるおそれ(有害事象発生時に被験者が死の危険にさらされた), 3=障害(日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの), 4=障害につながるおそれ, 5=治療のための入院, 6=治療のための入院期間の延長, 7=1～6の6項目に準じて、重篤であると認めた症例, 8=後世代における先天性の疾病又は異常

CTD5.3.5.2-1 付録16.2.12.5を改変

※新薬承認情報提供時に置換えた

4) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.4-1）

外国人未熟児における中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4-44 に示した。

中止に至った有害事象は、イブプロフェン D,L-リシン群で 8 例、プラセボ群で 9 例であった。

「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はすべてイブプロフェン D,L-リシン群で、その内訳は「乏尿」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」がそれぞれ 1 例であった。

表 2.7.4-44　外国人未熟児における中止に至った有害事象一覧

被験者番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数	程度	治験薬の処置	転帰	因果関係	中止理由 [a]
イブプロフェン D,L-リシン							
[redacted] [b]	腎不全	1	中等度	中止	回復	おそらく関連あり	
[redacted] [b]	-	-	-	-	-	-	血清クレアチニン高値
[redacted]	新生児血小板減少症	4	中等度	中止	回復	おそらく関連なし	
	気道感染	4	中等度	中止	回復	おそらく関連なし	
	腸管穿孔	5	重度	中止	回復	おそらく関連なし	
	新生児敗血症	20	重度	中止	回復	おそらく関連なし	
[redacted] [b]	乏尿	0	中等度	中止	回復	関連の可能性あり	
	医療機器関連敗血症	14	中等度	中止	回復	おそらく関連なし	
[redacted] [b]	乏尿	0	中等度	中止	回復	関連の可能性あり	
	医療機器関連敗血症	21	中等度	中止	回復	関連なし	
		30	中等度	中止	回復	関連なし	
[redacted]	新生児脳室内出血	1	重度	なし	死亡	関連なし	
[redacted] [b]	乏尿	1	重度	中止	回復	関連の可能性あり	
	新生児低ナトリウム血症	1	重度	中止	回復	関連の可能性あり	
	高カリウム血症	1	重度	中止	回復	関連の可能性あり	
[redacted] [b]	新生児腎不全	1	重度	中止	回復	おそらく関連なし	
	肺出血	2	重度	中止	回復	おそらく関連なし	
	新生児脳室内出血	2	重度	中止	死亡	おそらく関連なし	

表 2.7.4-44　外国人未熟児における中止に至った有害事象一覧（続き）

被験者番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数	程度	治験薬の処置	転帰	因果関係	中止理由 [a]
プラセボ							
[redacted]	肺出血	1	重度	なし	死亡	関連なし	
	新生児脳室内出血	1	重度	なし	重度又は永続的な障害	関連なし	
[redacted]	新生児脳室内出血	1	重度	中止	死亡	関連なし	
[redacted] [b]	-	-	-	-	-	-	IVH Grade II
[redacted] [b]	新生児脳室内出血	1	重度	中止	死亡	関連なし	
[redacted]	敗血症性ショック	1	重度	中止	死亡	おそらく関連なし	
[redacted] [b]	新生児血小板減少症	0	重度	中止	回復	関連なし	
	新生児敗血症	0	重度	中止	回復	関連なし	
	新生児呼吸窮迫症候群	2	重度	中止	回復	関連なし	
	新生児敗血症	14	中等度	中止	回復	関連なし	
[redacted] [b]	血小板数減少	0	重度	中止	回復	関連なし	
	新生児敗血症	20	中等度	中止	回復	関連なし	
[redacted]	新生児壊死性腸炎	13	重度	なし	死亡	おそらく関連なし	
[redacted]	新生児低血圧	0	重度	中止	回復	関連なし	
	肺出血	2	重度	中止	未回復	関連なし	
	新生児心不全	2	重度	中止	死亡	関連なし	

MedDRA/J Ver.19.0

a：有害事象が収集されていない場合、中止理由を表記。

b：主な中止理由が「有害事象」に該当する症例（イブプロフェン D,L-リシン群：6例、プラセボ群：4例）。

CTD5.3.5.4-1 Appendix Listing 19、Listing 1001及びListing 1002を改変

2.7.4.2.1.4.2 壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血等

1) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-1）

外国人未熟児 PDA 患者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を表 2.7.4-45 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。

表 2.7.4-45 外国人未熟児 PDA 患者における壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血発現率

項目	イブプロフェン L-リシン(N=68) %(n/N)	プラセボ (N=68) %(n/N)	P 値
NEC [a]	13.8(9/65)	13.8(9/65)	≥0.10
NEC stage [a]			≥0.10
Pre-NEC	4.6(3/65)	6.2(4/65)	
Definite NEC	3.1(2/65)	0.0(0/65)	
Advanced NEC	6.2(4/65)	7.7(5/65)	
肺出血	1.5(1/68)	5.9(4/68)	≥0.10
肺高血圧症	2.9(2/68)	1.5(1/68)	≥0.10
14 日目までの IVH	30.3(20/66)	32.8(22/67)	≥0.10
14 日目までの IVH Grade 3-4	12.1(8/66)	14.9(10/67)	≥0.10 [b]
IVH-すべての試験記録	37.3(25/67)	37.3(25/67)	≥0.10
IVH Grade 3-4-すべての試験記録	16.4(11/67)	16.4(11/67)	≥0.10 [b]

a：データは追跡時に収集した。

b：検定は最も悪い IVH Grade で行った。

CTD5.3.5.1-1 Table 11 を改変

2) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-2）

外国人未熟児 PDA 患者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を表 2.7.4-46 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、イブプロフェン D,L-リシン群及び無治療群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に有意な差はなかった。

表 2.7.4-46　外国人未熟児 PDA 患者における壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血発現率

項目	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) %(n/N)	インドメタシン (N=73) %(n/N)	無治療 (N=64) %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
NEC [a]	14.5(10/69)	15.9(11/69)	8.2(5/61)	>0.10	>0.10
NEC stage [a]				>0.10	>0.10
Pre-NEC	10.1(7/69)	13.0(9/69)	4.9(3/61)		
Definite NEC	2.9(2/69)	0.0(0/69)	1.6(1/61)		
Advanced NEC	1.4(1/69)	2.9(2/69)	1.6(1/61)		
肺出血	2.7(2/73)	4.2(3/72)	1.6(1/64)	>0.10	>0.10
肺高血圧症	2.7(2/73)	0.0(0/71)	3.1(2/64)	>0.10	>0.10
14 日目までの IVH	25.0(18/72)	25.8(17/66)	16.9(10/59)	>0.10	>0.10
14 日目までの IVH Grade 3-4	12.5(9/72)	7.6(5/66)	6.8(4/59)	>0.10 [b]	>0.10 [b]
IVH-すべての試験記録 [c]	27.4(20/73)	29.4(20/68)	21.3(13/61)	>0.10	>0.10
IVH Grade 3-4-すべての試験記録 [c]	12.3(9/73)	7.4(5/68)	6.6(4/61)	>0.10 [b]	>0.10 [b]

a：データは追跡時に収集した。
b：検定は最も悪い IVH Grade で行った。
c：生後 102 日を通してデータを利用した。
CTD5.3.5.1-2 Table 11 を改変

3) オープンラベル試験（試験番号：SJP-0129/3-01、資料番号：評価資料 5.3.5.2-1）

日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシン群の消化器症状の要約を表 2.7.4-47 に示した。

腹部膨満の有無では、「無」の割合はスクリーニング時で 90.0%、Day 4 で 93.8%、14 日目で 84.6%。14 日目/中止時で 85.0%、「有」の割合はスクリーニング時で 10.0%、Day 4 で 6.3%、14 日目で 15.4%、14 日目/中止時で 15.0%で、いずれの割合も大きな変化はみられなかった。

血便の有無では、「無」の割合はスクリーニング時、Day 4、14 日目及び 14 日目/中止時のいずれも 100.0%で、血便はなかった。

壊死性腸炎の有無では、「無」の割合はスクリーニング時、Day 4、14 日目及び 14 日目/中止時のいずれも 100.0%で、壊死性腸炎はなかった。

その他、臨床的に問題となる所見の有無では、「無」の割合はスクリーニング時で 100.0%、Day 4 で 93.8%、14 日目で 100.0%、14 日目/中止時で 95.0%、「有」の割合はスクリーニング時及び 14 日目でそれぞれ 0.0%、Day 4 で 6.3%、14 日目/中止時で 5.0%で、いずれの割合も大きな変化はみられなかった。

表 2.7.4-47　日本人未熟児 PDA 患者における消化器症状の要約

項目		安全性解析対象集団 (N=20)			
		スクリーニング	Day 4	14日目	14日目/中止時
		例数/n (%)	例数/n (%)	例数/n (%)	例数/n (%)
腹部膨満の有無	無	18/20 (90.0)	15/16 (93.8)	11/13 (84.6)	17/20 (85.0)
	有	2/20 (10.0)	1/16 (6.3)	2/13 (15.4)	3/20 (15.0)
血便の有無	無	20/20 (100.0)	16/16 (100.0)	13/13 (100.0)	20/20 (100.0)
	有	0/20 (0.0)	0/16 (0.0)	0/13 (0.0)	0/20 (0.0)
	該当なし	0/20 (0.0)	0/16 (0.0)	0/13 (0.0)	0/20 (0.0)
壊死性腸炎の有無	無	20/20 (100.0)	16/16 (100.0)	13/13 (100.0)	20/20 (100.0)
	有	0/20 (0.0)	0/16 (0.0)	0/13 (0.0)	0/20 (0.0)
BellのNECステージ分類[a]	Pre NEC	0	0	0	0
	Definite	0	0	0	0
	Advanced NEC	0	0	0	0
その他、臨床的に問題となる所見の有無	無	20/20 (100.0)	15/16 (93.8)	13/13 (100.0)	19/20 (95.0)
	有	0/20 (0.0)	1/16 (6.3)	0/13 (0.0)	1/20 (5.0)

a：壊死性腸炎有の被験者のみ実施。
CTD5.3.5.2-1 表12-23を改変

次に、日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシン群の頭蓋内超音波検査、肺出血及び肺高血症の要約を表 2.7.4-48 に示した。

頭蓋内超音波検査では、頭蓋内出血「無」の割合はスクリーニング時で 95.0%、Day 4 及び 14 日目でそれぞれ 100.0%、14 日目/中止時で 94.7%、「有」の割合はスクリーニング時で 5.0%、Day 4 及び 14 日目でそれぞれ 0.0%、14 日目/中止時で 5.3%で、いずれの割合も大きな変化はみられなかった。Papile 分類では、スクリーニング時に Garde I が 1 例、14 日目/中止時に Grade III が 1 例であった。その他、臨床的に問題となる所見の有無では、「無」の割合はスクリーニング時、Day 4、14 日目及び 14 日目/中止時でそれぞれ 100.0%であった。

肺出血では、肺出血「無」の割合はスクリーニング時で 95.0%、Day 4 で 93.8%、14 日目で 92.3%、14 日目/中止時で 95.0%、「有」の割合はスクリーニング時で 5.0%、Day 4 で 6.3%、14 日目で 7.7%、14 日目/中止時で 5.0%で、いずれの割合も大きな変化はみられなかった。

肺高血圧症では、治療を必要とする肺高血圧症「無」の割合はスクリーニング時、Day 4、14 日目及び 14 日目/中止時でそれぞれ 100.0%であった。

表 2.7.4-48　日本人未熟児 PDA 患者における頭蓋内超音波検査、肺出血及び肺高血症の要約

項目			安全性解析対象集団 (N=20)			
			スクリーニング 例数/n (%)	Day 4 例数/n (%)	14日目 例数/n (%)	14日目/中止時 例数/n (%)
頭部超音波検査	頭蓋内出血の有無	無	19/20 (95.0)	15/15 (100.0)	12/12 (100.0)	18/19 (94.7)
		有	1/20 (5.0)	0/15 (0.0)	0/12 (0.0)	1/19 (5.3)
	Papile分類[a]	Grade I	1	0	0	0
		Grade II	0	0	0	0
		Grade III	0	0	0	1
		Grade IV	0	0	0	0
	その他、臨床的に問題となる所見の有無	無	20/20 (100.0)	15/15 (100.0)	12/12 (100.0)	19/19 (100.0)
		有	0/20 (0.0)	0/15 (0.0)	0/12 (0.0)	0/19 (0.0)
肺出血	肺出血の有無	無	19/20 (95.0)	15/16 (93.8)	12/13 (92.3)	19/20 (95.0)
		有	1/20 (5.0)	1/16 (6.3)	1/13 (7.7)	1/20 (5.0)
肺高血圧症	治療を必要とする肺高血圧症の有無	無	20/20 (100.0)	15/15 (100.0)	13/13 (100.0)	20/20 (100.0)
		有	0/20 (0.0)	0/15 (0.0)	0/13 (0.0)	0/20 (0.0)

a：頭蓋内出血有の被験者のみ実施。
CTD5.3.5.2-1 表12-25を改変

4) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.4-1）

外国人未熟児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を表 2.7.4-49 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壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧及び脳室内出血の発現率に群間で有意な差はなかった。

表 2.7.4-49　外国人未熟児における壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血発現率

項目	イブプロフェン D,L-リシン(N=215) %(n/N)	プラセボ (N=218) %(n/N)	P 値
NEC [a]	14.0(24/171)	15.4(25/162)	>0.10
NEC stage [a]			>0.10
Pre-NEC	10.5(18/171)	8.0(13/162)	
Definite NEC	1.2(2/171)	0.6(1/162)	
Advanced NEC	2.3(4/171)	6.8(11/162)	
肺出血	1.4(3/215)	1.8(4/218)	>0.10
肺高血圧症	0.5(1/215)	1.8(4/217)	>0.10
28 日目までの IVH	30.7(65/212)	31.8(69/217)	>0.10
28 日目までの IVH Grade 3-4	7.1(15/212)	8.3(18/217)	>0.10 [b]
IVH-すべての試験記録	32.1(68/212)	33.6(73/217)	>0.10
IVH Grade 3-4-すべての試験記録	7.1(15/212)	8.8(19/217)	>0.10 [b]

a：データは追跡時に収集した。
b：検定は最も悪い IVH Grade で行った。
CTD5.3.5.4-1 Table 10 を改変

2.7.4.2.1.4.3 高ビリルビン血症

1) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-1）

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での高ビリルビン血症に関連する非重篤で重要な有害事象発現例数（発現率）は、「新生児高ビリルビン血症」がそれぞれ 11 例（16.2%）及び 10 例（14.7%）、「新生児黄疸」がそれぞれ 4 例（5.9%）及び 5 例（7.4%）、「血中ビリルビン増加」がそれぞれ 2 例（2.9%）、「抱合ビリルビン増加」がそれぞれ 1 例（1.5%）及び 0 例（0.0%）で、各事象の群間の発現率に大きな差はみられなかった（表 2.7.4-7）。

2) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-2）

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、インドメタシン群及び無治療群での高ビリルビン血症に関連する非重篤で重要な有害事象発現例数（発現率）は、「新生児高ビリルビン血症」がそれぞれ 15 例（20.5%）、12 例（16.4%）及び 31 例（48.4%）、「新生児黄疸」がそれぞれ 6 例（8.2%）、6 例（8.2%）及び 15 例（23.4%）で、いずれの事象の発現率も無治療群が高値であった（表 2.7.4-13）。

3) オープンラベル試験（試験番号：SJP-0129/3-01、資料番号：評価資料 5.3.5.2-1）

日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシン群の高ビリルビン血症に関する有害事象発現例数（発現率）は 2 例（10.0%）であった（表 2.7.4-19）。

4) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.4-1）

外国人未熟児におけるイブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群の高ビリルビン血症に関連する非重篤で重要な有害事象発現例数（発現率）は、「新生児高ビリルビン血症」がそれぞれ 156 例（72.6%）及び 169 例（77.5%）、「新生児黄疸」がそれぞれ 23 例（10.7%）及び 14 例（6.4%）、「血中ビリルビン増加」がそれぞれ 1 例（0.5%）で、いずれの事象の発現率も明らかな差はみられなかった（表 2.7.4-21）。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

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）におけるイブプロフェン L-リシン群の 5%以上の非重篤で重要な有害事象の要約を表 2.7.4-50 に、5%以上の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4-51 に示した。

イブプロフェン L-リシン群における 5%以上の非重篤で重要な有害事象（発現率）は「新生児貧血（30.9%）」「新生児敗血症（30.9%）」「乳児無呼吸（27.9%）」「代謝性アシドーシス（19.1%）」「新生児低ナトリウム血症（17.6%）」「新生児高ビリルビン血症（16.2%）」「高血糖（16.2%）」及び「新生児脳室内出血（16.2%）」等であった。

イブプロフェン L-リシン群における 5%以上の重篤な有害事象（発現率）は「新生児脳室内出血（10.3%）」「新生児敗血症（13.2%）」及び「新生児壊死性腸炎（10.3%）」であった。

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）におけるイブプロフェン D,L-リシン群で 5%以上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（20.5%）」「新生児黄疸（8.2%）」「乳児無呼吸（6.8%）」及び「血中ブドウ糖増加（5.5%）」、5%以上の重篤な有害事象（発現率）は「新生児敗血症（21.9%）」及び「新生児脳室内出血（11.0%）」であった。

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）におけるイブプロフェン D,L-リシン群で 5%以上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（72.6%）」「低血圧（14.9%）」「新生児黄疸（10.7%）」「新生児敗血症（8.4%）」「腹部膨満（6.5%）」「新生児壊死性腸炎（6.5%）」「血中ブドウ糖増加（6.0%）」「新生児感染（5.6%）」及び「選択的摂食障害（5.1%）」、5%以上の重篤な有害事象（発現率）は「新生児敗血症（13.5%）」「新生児脳室内出血（7.0%）」及び「腸管穿孔（5.1%）」であった。

FCR-00-01/CB88A 試験及び FCR-00-01/CB88B 試験における 5%以上の非重篤で重要な有害事象はいずれの試験においても本薬と類似しており、5%以上の重篤な有害事象も同様の傾向であった。

さらに、日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシン群の有害事象はすべての有害事象で 5%以上（表 2.7.4-19）であったが、日本人未熟児 PDA 患者における 5%以上の有害事象、並びに外国人未熟児 PDA 患者（試験番号：FCR-00-01/CB88）における 5%以上の非重篤で重要な有害事象及び 5%以上の重篤な有害事象の発現傾向に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-50　外国人未熟児 PDA 患者における 5%以上の非重篤で重要な有害事象の要約

基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68)
1 件以上の非重篤で重要な有害事象	60(88.2)
新生児貧血	21(30.9)
新生児敗血症	21(30.9)
乳児無呼吸	19(27.9)
代謝性アシドーシス	13(19.1)
新生児低ナトリウム血症	12(17.6)
新生児高ビリルビン血症	11(16.2)
高血糖	11(16.2)
新生児脳室内出血	11(16.2)
新生児肺炎	9(13.2)
選択的摂食障害	7(10.3)
低カルシウム血症	7(10.3)
新生児低血糖症	7(10.3)
新生児低血圧症	7(10.3)
新生児尿路感染症	6(8.8)
血中尿素増加	6(8.8)
高ナトリウム血症	5(7.4)
新生児血小板減少症	4(5.9)
腹部膨満	4(5.9)
医療機器関連合併症	4(5.9)
酸素飽和度低下	4(5.9)
新生児黄疸	4(5.9)
肺障害	4(5.9)
呼吸不全	4(5.9)

MedDRA/J Ver.19.0

イブプロフェン L-リシン群で 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

表 2.7.4-51　外国人未熟児 PDA 患者における 5%以上の重篤な有害事象の要約

基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68)
1 件以上の重篤な有害事象発現例数	29(42.6)
新生児脳室内出血	10(14.7)
新生児敗血症	9(13.2)
新生児壊死性腸炎	7(10.3)

MedDRA/J Ver.19.0

イブプロフェン L-リシン群で 5%以上の有害事象[n(%)]を表示

CTD5.3.5.1-1 Table 13 を改変

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

試験別の死亡例、重篤な有害事象及び重要な有害事象に関する説明箇所一覧を表 2.7.4-52 に示した。

表 2.7.4-52 試験別の個別有害事象による説明箇所一覧

試験番号	資料番号	事象		項目番号
FCR-00-01/CB88	5.3.5.1-1	死亡		14.3_3.1
		重篤な有害事象		14.3_3.1
		重要な有害事象	中止に至った有害事象	14.3_3.3
			壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血	記載なし
			高ビリルビン血症	記載なし
FCR-00-01/CB88A	5.3.5.1-2	死亡		14.3_3.1
		重篤な有害事象		14.3_3.2
		重要な有害事象	中止に至った有害事象	14.3_3.3
			壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血	記載なし
			高ビリルビン血症	記載なし
SJP-0129/3-01	5.3.5.2-1	死亡		12.3.2.1
		重篤な有害事象		12.3.2.2
		重要な有害事象	中止に至った有害事象	12.3.2.3
			壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血	記載なし
			高ビリルビン血症	記載なし
FCR-00-01/CB88B	5.3.5.4-1	死亡		14.3_3.1
		重篤な有害事象		14.3_3.2
		重要な有害事象	中止に至った有害事象	14.3_3.3
			壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血	記載なし
			高ビリルビン血症	記載なし

2.7.4.3 臨床検査値の評価

1) 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、資料番号：参考資料5.3.5.1-1）

(1) 腎機能検査

外国人未熟児 PDA 患者における生後 5 日間の累積尿量の要約統計量を表 2.7.4-53 に、尿量及び水分摂取量の推移をそれぞれ図 2.7.4-1 及び図 2.7.4-2 に、BUN 及びクレアチニンの推移をそれぞれ図 2.7.4-3 及び図 2.7.4-4 に、腎機能検査の異常値の割合を表 2.7.4-54 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生後 5 日間の累積尿量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でも有意な差は認められなかった。

イブプロフェン L-リシン群における 1～6 日目の BUN 値はプラセボ群に比し有意ではなかったが、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。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における 1 日目のナトリウム及び塩素の平均値にいずれも有意な差が認められたが、臨床的に重要ではなかった。カリウム及び重炭酸の平均値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 BUN、クレアチニン、ナトリウム、塩素、カリウム及び重炭酸の異常値の割合に有意な差は認められなかった。

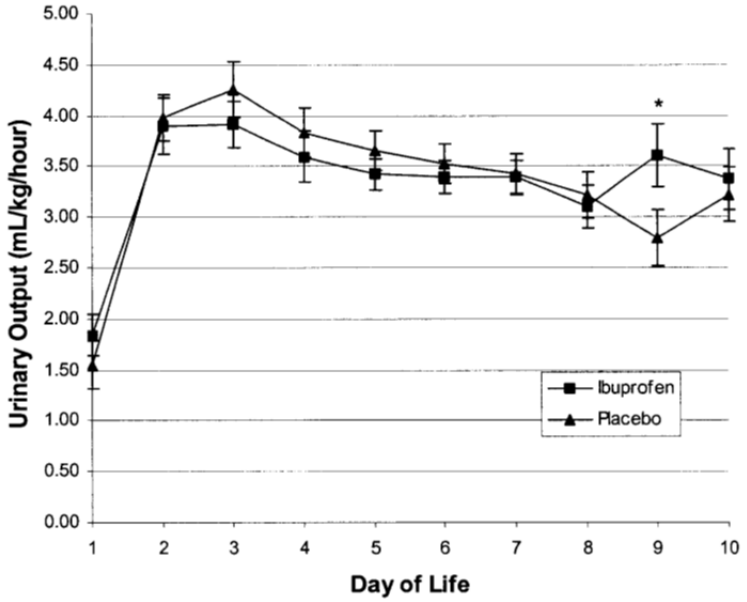
イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における 3 日間（投与初日又は次の 2 日間）の乏尿の発現率に臨床的に重要な差異は認められなかった。イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における乏尿の発現率はそれぞれ 6.1%及び 5.9%であった（CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 17）。

表 2.7.4-53 外国人未熟児 PDA 患者における生後 5 日間の累積尿量の要約統計量

生後 5 日間の累積尿量 (mL)	イブプロフェン L-リシン(N=68)	プラセボ (N=68)	p 値
平均値±標準偏差	291.9±98.29	301.8±108.58	≥0.10

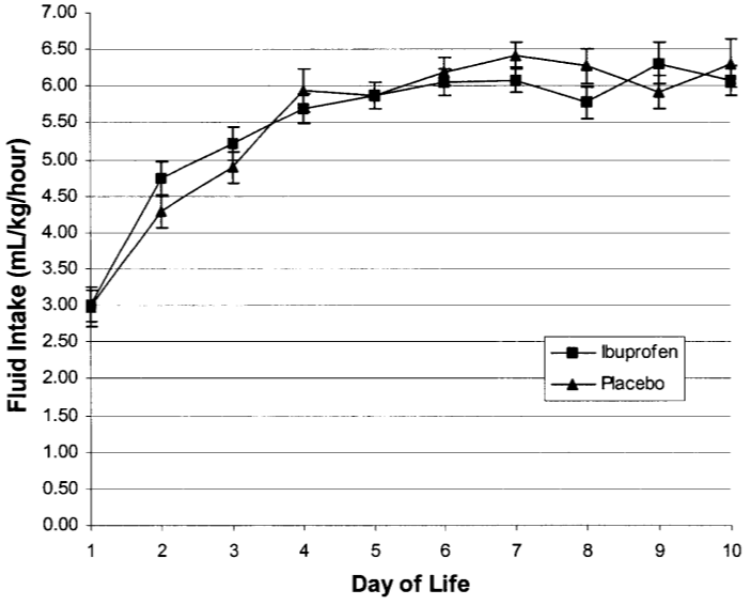
CTD5.3.5.1-1 Table 15 を改変

図 2.7.4-1　外国人未熟児 PDA 患者における尿量の推移



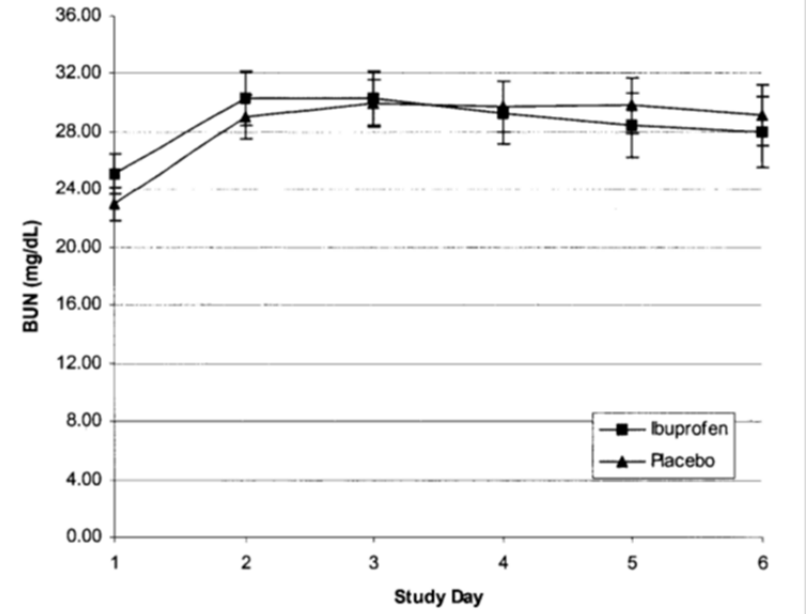
Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
* Statistically significant difference versus placebo (p = 0.0194).
［CTD5.3.5.1-1 Figure 3 から引用］

図 2.7.4-2　外国人未熟児 PDA 患者における水分摂取量の推移



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

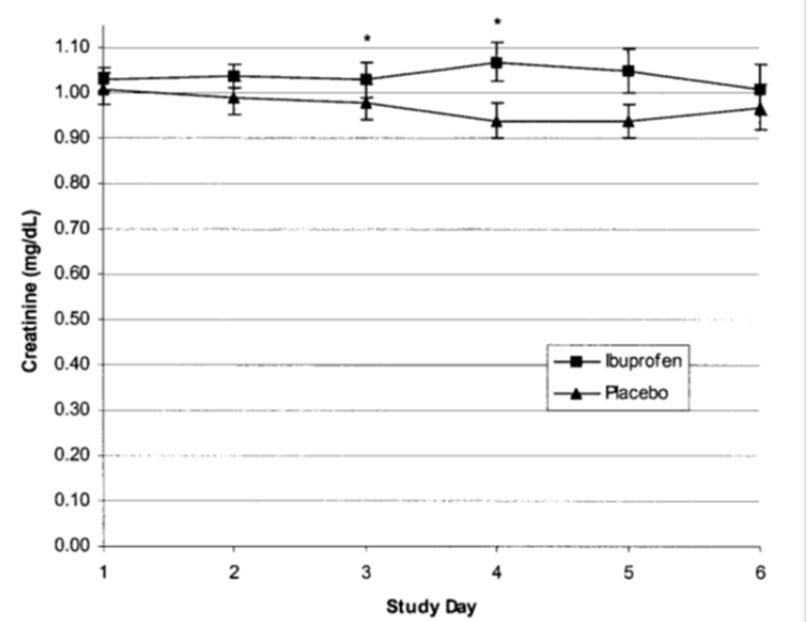
図 2.7.4-3　外国人未熟児 PDA 患者における BUN の推移



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.

［CTD5.3.5.1-1 Figure 5 から引用］

図 2.7.4-4　外国人未熟児 PDA 患者におけるクレチニンの推移



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］

表 2.7.4-54　外国人未熟児 PDA 患者における腎機能検査の異常値の割合

項目	イブプロフェン L-リシン(N=68) %(n/N)	プラセボ (N=68) %(n/N)	P 値
BUN(mg/dL)	73.1(49/67)	77.9(53/68)	≥0.10
クレアチニン(mg/dL)	89.6(60/67)	94.1(64/68)	≥0.10
ナトリウム(mmol/L)	79.4(54/68)	73.5(50/68)	≥0.10
塩素(mmol/L)	47.1(32/68)	48.5(33/68)	≥0.10
カリウム(mmol/L)	97.1(66/68)	95.6(65/68)	≥0.10
重炭酸(mmol/L)	19.1(13/68)	19.1(13/68)	≥0.10

CTD5.3.5.1-1 Table 16 を改変

(2) 血液学的検査

外国人未熟児 PDA 患者における血液学的検査の要約統計量を CTD 5.3.5.1-1 Appendix Table 11 に、血液学的検査の異常値の割合を表 2.7.4-55 に示した。

イブプロフェン L-リシン群における 4 日目のヘマトクリット値及びヘモグロビンの平均値はプラセボ群に比し有意に低値であった［(ヘマトクリット) 35.4% vs 38.1%、(ヘモグロビン) 12.0 g/dL vs 12.9 g/dL］。白血球数及び血小板数の平均値に有意な差は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 Appendix 16.1_9)。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群におけるヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数の異常値の割合に有意な差は認められなかった。

臨床的に重要な異常として、イブプロフェン L-リシン群で「血小板減少症」が 1 例（#[redacted]）報告されている（2.7.4.2.1.4.1 ）。当該症例は生後 55 日目に新生児敗血症により死亡した。因果関係は「関連の可能性あり」であった。

表 2.7.4-55　外国人未熟児 PDA 患者における血液学的検査の異常値の割合

項目	イブプロフェン L-リシン(N=68) %(n/N)	プラセボ (N=68) %(n/N)	P 値
ヘマトクリット(%)	47.1(32/68)	51.5(35/68)	≥0.10
ヘモグロビン(g/dL)	42.6(29/68)	48.5(33/68)	≥0.10
血小板数(k/mm^3)	26.5(18/68)	32.4(22/68)	≥0.10
白血球数(k/mm^3)	60.3(41/68)	60.3(41/68)	≥0.10

CTD5.3.5.1-1 Table 17 を改変

(3) 肝機能検査及びビリルビン

外国人未熟児 PDA 患者における肝機能検査及びビリルビンの要約統計量を CTD 5.3.5.1-1 Appendix Table 10 及び Table 18 に、肝機能検査及びビリルビンの異常値の割合を表 2.7.4-56 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ベースライン又は 14 日目の ALT、AST 及び γ-GTP の平均値に有意な差は認められなかった。イブプロフェン L-リシン群に

おける 1 日目の総ビリルビンの平均値はプラセボ群に比し有意に高値（5.562 mg/dL vs 4.856 mg/dL）であったが、臨床的に意義のある傾向は認められなかった（CTD 5.3.5.1-1 Appendix Table 18、Appendix 16.1_9）。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における AST、ALT、γ-GTP、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認められなかった。

表 2.7.4-56 外国人未熟児 PDA 患者における肝機能検査及びビリルビンの異常値の割合

項目	イブプロフェン L-リシン(N=68) %(n/N)	プラセボ (N=68) %(n/N)	P 値
AST(U/L)	34.3(23/67)	33.8(23/68)	≥0.10
ALT(U/L)	1.5(1/67)	0.0(0/68)	≥0.10
γ-GTP(U/L)	70.1(47/67)	62.1(41/66)	≥0.10
総ビリルビン(mg/dL)	95.6(65/68)	98.5(67/68)	≥0.10
直接ビリルビン(mg/dL)	80.3(53/66)	82.8(53/64)	≥0.10

CTD5.3.5.1-1 Table 18 及び Table 19 を改変

2) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-2）

(1) 腎機能検査

外国人未熟児 PDA 患者における生後 5 日間の累積尿量の要約統計量を表 2.7.4-57 に、尿量及び水分摂取量の推移をそれぞれ図 2.7.4-5 及び図 2.7.4-6 に、BUN 及びクレアチニンの推移をそれぞれ図 2.7.4-7 及び図 2.7.4-8 に、腎機能検査の異常値の割合を表 2.7.4-58 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生後 5 日間の累積尿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。

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ナトリウム、塩素及びカリウムの平均値に有意な差が認められたが、臨床的意義はなかった。重炭酸では、臨床的に重要又は有意な差はなかった（CTD5.3.5.1-2 Table 18、Appendix 16.1_9）。

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 BUN、クレアチニン、ナトリウム、塩素、カリウム及び重炭酸の異常値の割合に有意な差は認められなかった。イブプロフェン D,L-リシン群における重炭酸の異常値の割合は無治療群に比し有意に高値

であったが、BUN、クレアチニン、ナトリウム、塩素及びカリウムの異常値の割合に有意な差は認められなかった。

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% ; CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 17）。無治療群における乏尿の発現は確認されなかった。

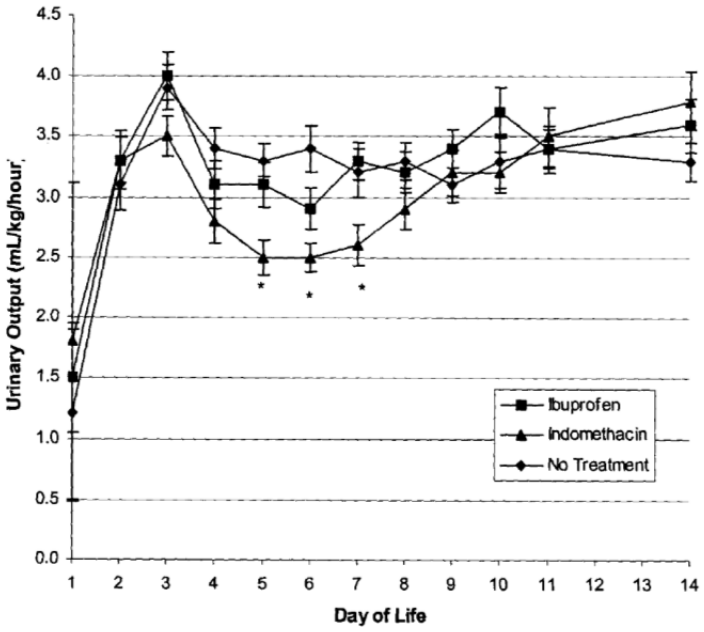
臨床的に重要な異常として、中止に至った臨床検査に関連する有害事象がインドメタシン群で 3 例報告され、そのうち 1 例はクレアチニン高値（1.5 mg/dL）を伴う「新生児腎不全」による中止例であった。因果関係は「関連なし」であった。

表 2.7.4-57　外国人未熟児 PDA 患者における生後 5 日間の累積尿量の要約統計量

生後 5 日間の累積尿量 (mL)	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)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
平均値±標準偏差	411.9±166.8	364.6±139.5	452.4±157.6	>0.10	>0.10

CTD5.3.5.1-2 Table 16 を改変

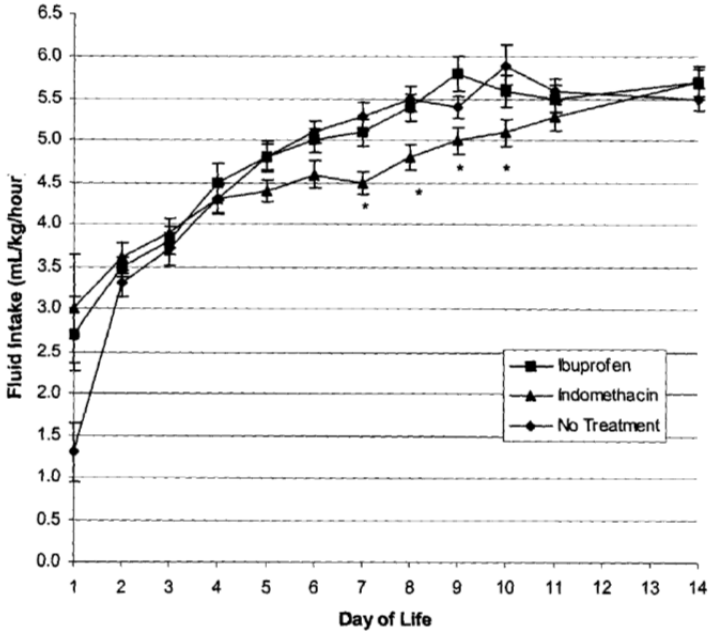
図 2.7.4-5　外国人未熟児 PDA 患者における尿量の推移



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

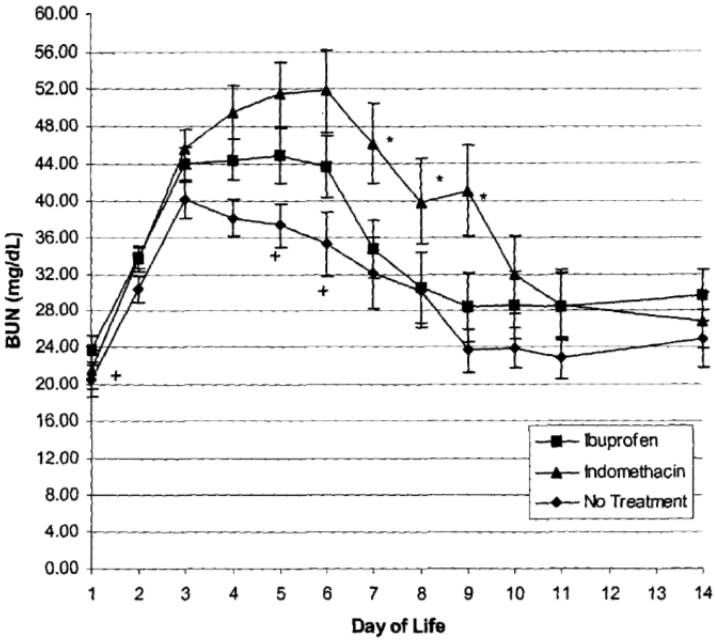
［CTD5.3.5.1-2 Figure 5 から引用］

図 2.7.4-6　外国人未熟児 PDA 患者における水分摂取量の推移



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］

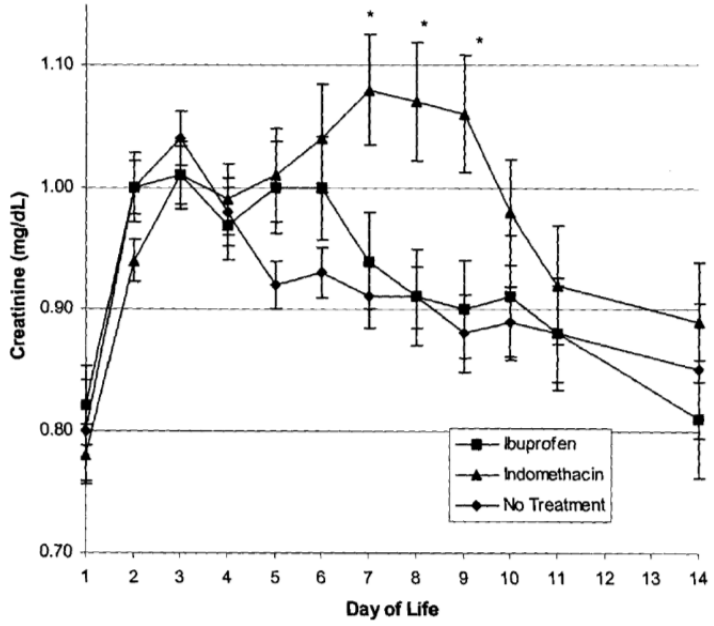


Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
* Statistically significant difference between the ibuprofen and indomethacin groups.
\+ Statistically significant difference between the ibuprofen and no treatment groups.

図 2.7.4-7　外国人未熟児 PDA 患者における BUN の推移

［CTD5.3.5.1-2 Figure 7 から引用］

図 2.7.4-8　外国人未熟児 PDA 患者における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.

［CTD5.3.5.1-2 Figure 8 から引用］

表 2.7.4-58　外国人未熟児 PDA 患者における腎機能検査の異常値の割合

項目	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) %(n/N)	インドメタシン (N=73) %(n/N)	無治療 (N=64) %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
BUN(mg/dL)	95.8(69/72)	98.6(70/71)	90.6(58/64)	>0.10	>0.10
クレアチニン(mg/dL)	97.3(71/73)	100.0(72/72)	100.0(63/63)	>0.10	>0.10
ナトリウム(mmol/L)	86.3(63/73)	80.6(58/72)	87.5(56/64)	>0.10	>0.10
塩素(mmol/L)	61.1(44/72)	50.0(35/70)	51.6(32/62)	>0.10	>0.10
カリウム(mmol/L)	97.3(71/73)	100.0(71/71)	98.4(63/64)	>0.10	>0.10
重炭酸(mmol/L)	51.2(22/43)	39.5(17/43)	26.8(11/41)	>0.10	0.0220

CTD5.3.5.1-2 Table 17 を改変

(2) 血液学的検査

外国人未熟児 PDA 患者における血液学的検査の要約統計量を CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 11 に、血液学的検査の異常値の割合を表 2.7.4-59 に示した。

イブプロフェン D,L-リシン群における 1 日目のヘマトクリット及びヘモグロビンの平均値は無治療群に比し有意に低値で、1 及び 4 日目の白血球数の平均値はインドメタシン

群に比し有意に低値であった。血小板数の平均値に有意な差は認められなかった（CTD5.3.5.1-2 Appendix 16.1_9）。

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ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数の異常値の割合に有意な差は認められなかった。

臨床的に重要な異常として、中止に至った臨床検査に関連する有害事象がインドメタシン群で 3 例報告され、そのうち 2 例は血液学的検査に関する中止例であった。1 例は血小板数 57,600/mm^3 を伴う「血小板減少症」による中止例で、因果関係は「関連の可能性あり」であった。なお、残りの 1 例は投与前から発症していた血小板数減少による中止例であった。

表 2.7.4-59　外国人未熟児 PDA 患者における血液学的検査の異常値の割合

項目	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) %(n/N)	インドメタシン (N=73) %(n/N)	無治療 (N=64) %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
ヘマトクリット(%)	47.9(35/73)	45.1(32/71)	52.4(33/63)	>0.10	>0.10
ヘモグロビン(g/dL)	45.2(33/73)	45.1(32/71)	61.9(39/63)	>0.10	0.0568
血小板数(k/mm^3)	19.2(14/73)	23.6(17/72)	15.9(10/63)	>0.10	>0.10
白血球数(k/mm^3)	47.9(35/73)	35.2(25/71)	65.1(41/63)	>0.10	0.0634

CTD5.3.5.1-2 Table 18 を改変

(3) 肝機能検査及びビリルビン

外国人未熟児 PDA 患者における肝機能検査及びビリルビンの要約統計量を CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 8 及び Table 9 に、肝機能検査及びビリルビンの異常値の割合を表 2.7.4-60 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 ALT、AST 及び γ-GTP 値はほとんどの測定時点で症例数がわずかであったため、意義のある比較はできなかった。症例数が十分であった 1～3 日目の値はいずれも有意ではなかった。

イブプロフェン D,L-リシン群における 11 日目の総ビリルビンの平均値は無治療群に比し有意に低値であったが、臨床的に意義ある傾向はなかった（CTD5.3.5.1-2 Appendix 16.1_9）。

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 AST、ALT、γ-GTP、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認められなかった。

表 2.7.4-60　外国人未熟児 PDA 患者における肝機能検査及びビリルビンの異常値の割合

項目	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) %(n/N)	インドメタシン (N=73) %(n/N)	無治療 (N=64) %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
AST(U/L)	58.6(34/58)	49.1(28/57)	43.1(22/51)	>0.10	>0.10
ALT(U/L)	3.4(2/58)	1.8(1/57)	4.1(2/49)	>0.10	>0.10
γ-GTP(U/L)	63.0(29/46)	45.7(21/46)	62.2(23/37)	>0.10	>0.10
総ビリルビン(mg/dL)	100.0(71/71)	100.0(71/71)	96.8(60/62)	該当せず	>0.10
直接ビリルビン(mg/dL)	70.6(48/68)	75.4(49/65)	74.1(40/54)	>0.10	>0.10

CTD5.3.5.1-2 Table 19 及び Table 20 を改変

3) オープンラベル試験（試験番号：SJP-0129/3-01、資料番号：評価資料 5.3.5.2-1）

日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシン群の水分摂取量・尿量の要約統計量及び推移をそれぞれ表 2.7.4-61 及び図 2.7.4-9 に、臨床検査の要約統計量を表 2.7.4-62 に、臨床検査（尿検査）のシフトテーブルを表 2.7.4-63 に示した。

水分摂取量の推移は増加傾向であったが、尿量では一時的な減少がみられた。

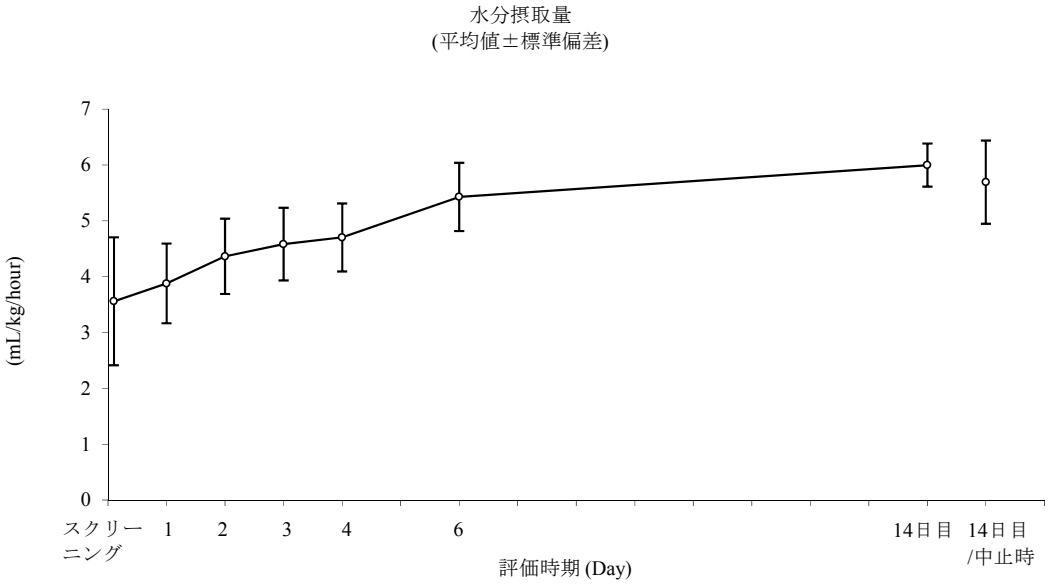
水分摂取量及び尿量に関連する有害事象では、「尿量減少」が 5 例（25.0%）に 5 件、「乏尿」が 3 例（15.0%）に 3 件、副作用では、「尿量減少」が 5 例（25.0%）に 5 件、「乏尿」が 3 例（15.0%）に 3 件であった。尿量減少を発現した症例で中止例はなかったが、乏尿を発現した 3 例のうち 1 例は当該事象により中止した。

表 2.7.4-61　日本人未熟児 PDA 患者における水分摂取量及び尿量の要約統計量

項目		安全性解析対象集団		
		例数	平均値	標準偏差
水分摂取量 (mL/kg/hour)	スクリーニング	20	3.56	1.15
	Day 1	20	3.88	0.71
	Day 2	17	4.36	0.67
	Day 3	16	4.58	0.65
	Day 4	16	4.70	0.61
	Day 6	15	5.43	0.61
	14日目	13	6.00	0.38
	14日目/中止時	20	5.69	0.75
尿量 (mL/kg/hour)	スクリーニング	20	3.75	1.63
	Day 1	20	2.41	1.07
	Day 2	17	2.43	1.13
	Day 3	16	2.78	1.29
	Day 4	16	3.03	1.40
	Day 6	15	4.11	1.14
	14日目	13	4.45	0.88
	14日目/中止時	20	3.98	1.54

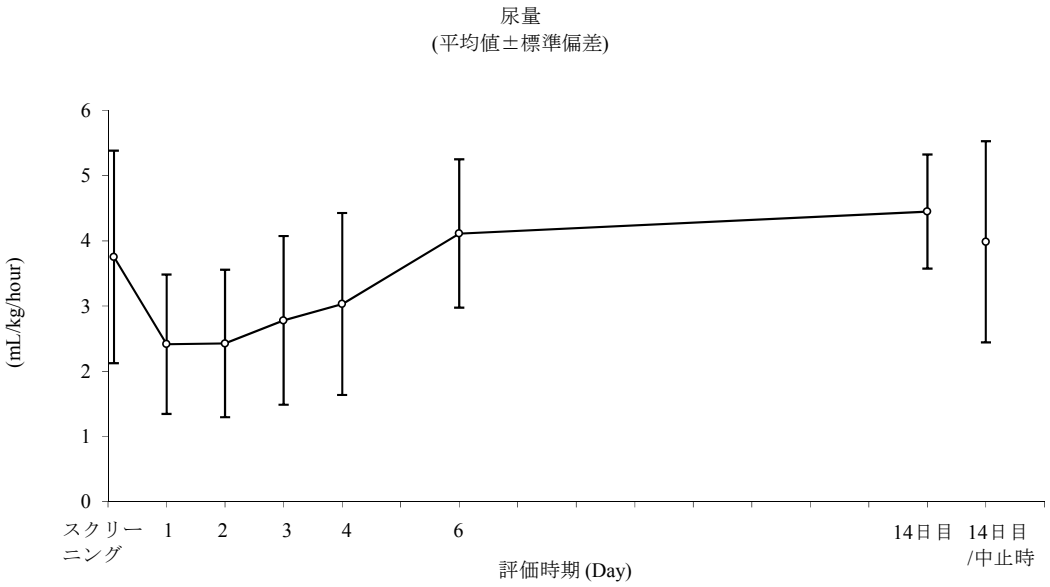
CTD5.3.5.2-1 表12-21を改変

図 2.7.4-9　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］

図 2.7.4-9　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（続き）



［CTD5.3.5.2-1 図 12-5 から引用］

次に、血液学的検査及び血液生化学的検査では、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Na、K 及び血糖の値の推移に大きな変動はみられなかったが、尿素窒素及び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であった。

尿検査のシフトテーブルを以下に要約した。

尿潜血では、治験薬投与後にスクリーニング時から悪化した例数は、Day 4 及び Day 6 でそれぞれ 4 例、14 日目で 5 例、14 日目/中止時で 6 例であった。

尿糖では、治験薬投与後にスクリーニング時から悪化した例数は、Day 6、14 日目及び 14 日目/中止時でそれぞれ 1 例であった。

尿蛋白では、治験薬投与後にスクリーニング時から悪化した例数は、Day 4 で 3 例、Day 6 で 2 例、14 日目で 6 例、14 日目/中止時で 7 例であった。

また、臨床検査値異常による中止例はなかった。

表 2.7.4-62　日本人未熟児 PDA 患者における臨床検査の要約統計量

項目			安全性解析対象集団		
			例数	平均値	標準偏差
血液学的検査	赤血球数 (×10^4/μL)	スクリーニング	20	416.8	66.0
		Day 4	16	415.7	76.3
		Day 6	15	431.5	74.2
		14日目	13	416.2	61.8
		14日目/中止時	17	411.8	72.1
	白血球数 (×10^3/μL)	スクリーニング	20	15.980	11.580
		Day 4	16	11.585	8.023
		Day 6	15	12.156	4.849
		14日目	13	11.796	2.715
		14日目/中止時	17	14.538	8.493
	ヘモグロビン (g/dL)	スクリーニング	20	15.88	2.75
		Day 4	16	14.86	2.61
		Day 6	15	15.15	2.47
		14日目	13	14.32	2.33
		14日目/中止時	17	14.23	2.31
	ヘマトクリット (%)	スクリーニング	20	47.28	7.72
		Day 4	16	43.20	7.10
		Day 6	15	43.62	6.77
		14日目	13	42.02	5.97
		14日目/中止時	17	41.79	5.65
	血小板数 ($10^4/mm^3$)	スクリーニング	20	24.08	8.08
		Day 4	16	22.90	9.00
		Day 6	15	28.97	7.74
		14日目	13	35.08	8.53
		14日目/中止時	17	33.11	8.76
血液生化学的検査	AST (GOT) (U/L)	スクリーニング	20	38.7	20.4
		Day 4	15	21.5	6.5
		Day 6	15	28.5	15.1
		14日目	13	25.8	6.7
		14日目/中止時	17	25.1	7.4
	ALT (GPT) (U/L)	スクリーニング	20	3.8	1.3
		Day 4	15	3.3	1.2
		Day 6	15	3.8	2.3
		14日目	13	5.9	3.8
		14日目/中止時	17	5.5	3.5
	γ-GTP (U/L)	スクリーニング	20	183.7	121.7
		Day 4	15	109.0	70.3
		Day 6	15	106.1	66.4
		14日目	13	102.5	66.1
		14日目/中止時	17	112.2	63.9
	Na (mmol/L)	スクリーニング	20	137.8	4.0
		Day 4	16	137.3	5.1
		Day 6	15	138.1	5.0
		14日目	13	138.2	2.7
		14日目/中止時	17	138.8	3.3

*：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 表12-17を改変

表 2.7.4-62　日本人未熟児 PDA 患者における臨床検査の要約統計量（続き）

項目			安全性解析対象集団		
			例数	平均値	標準偏差
血液生化学的検査	K (mmol/L)	スクリーニング	20	5.00	1.20
		Day 4	16	4.12	0.82
		Day 6	15	4.67	0.99
		14日目	13	4.89	0.53
		14日目/中止時	17	4.80	0.53
	尿素窒素 (mg/dL)	スクリーニング	20	18.27	10.30
		Day 1	20	23.50	11.38
		Day 2	17	24.83	13.09
		Day 3	16	25.48	15.01
		Day 4	16	21.71	11.81
		Day 6	15	16.97	7.56
		14日目	13	7.52	4.17
		14日目/中止時	17	11.30	12.23
	クレアチニン (mg/dL)	スクリーニング	20	0.752	0.154
		Day 1	20	1.037	0.209
		Day 2	17	1.161	0.289
		Day 3	16	1.239	0.430
		Day 4	16	1.143	0.401
		Day 6	15	0.955	0.340
		14日目	13	0.595	0.201
		14日目/中止時	17	0.705	0.360
	総ビリルビン (mg/dL)	スクリーニング	20	4.294	1.519
		Day 4	16	6.493	2.378
		Day 6	15	7.627	2.330
		14日目	13	8.643	3.769
		14日目/中止時	17	7.809	3.741
	血糖 (mg/dL)	スクリーニング	20	109.0	45.7
		Day 4	16	96.4	48.4
		Day 6	15	92.6	28.2
		14日目	13	108.2	43.1
		14日目/中止時	17	111.4	39.9

*：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 表12-17を改変

表 2.7.4-63　日本人未熟児 PDA 患者における臨床検査のシフトテーブル（尿検査）

項目				安全性解析対象集団 スクリーニング					
				-	±	1+	2+	3+	4+
尿検査	尿潜血	Day 4	-	1	2	2	1	1	0
			±	1	3	0	0	0	0
			1+	1	0	0	0	0	0
			2+	1	0	0	0	0	0
			3+	1	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		Day 6	-	2	2	2	1	0	0
			±	2	3	0	0	0	0
			1+	1	1	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	1	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		14日目	-	2	1	0	1	0	0
			±	2	1	1	0	1	0
			1+	0	0	1	0	0	0
			2+	0	1	0	0	0	0
			3+	1	1	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		14日目 /中止時	-	2	2	0	1	0	0
			±	2	1	1	0	2	0
			1+	0	0	1	0	0	0
			2+	0	1	0	0	0	0
			3+	1	2	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
尿検査	尿糖	Day 4	-	9	1	2	1	0	0
			±	0	0	1	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		Day 6	-	8	1	2	2	0	0
			±	0	0	1	0	0	0
			1+	1	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		14日目	-	9	1	2	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	1	0	0	0
		14日目 /中止時	-	10	1	2	1	0	0
			±	0	0	0	1	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	1	0	0	0

CTD5.3.5.2-1 表12-18を改変

表 2.7.4-63　日本人未熟児 PDA 患者における臨床検査のシフトテーブル（尿検査）（続き）

項目				安全性解析対象集団 スクリーニング					
				-	±	1+	2+	3+	4+
尿検査	尿蛋白	Day 4	-	5	4	0	0	0	0
			±	1	1	0	0	0	0
			1+	0	1	1	0	0	0
			2+	0	1	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		Day 6	-	5	4	0	0	0	0
			±	1	3	1	0	0	0
			1+	0	1	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		14日目	-	3	2	0	0	0	0
			±	1	1	1	0	0	0
			1+	1	4	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		14日目 /中止時	-	4	2	0	0	0	0
			±	1	2	1	0	0	0
			1+	1	5	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0

CTD5.3.5.2-1 表12-18を改変

4) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.4-1）

(1) 腎機能検査

外国人未熟児における尿量及び水分摂取量の推移をそれぞれ図 2.7.4-10 及び図 2.7.4-11 に、BUN 及びクレアチニンの推移をそれぞれ図 2.7.4-12 及び図 2.7.4-13 に、腎機能検査の異常値の割合を表 2.7.4-64 に示した。

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、水分摂取量では両群間に有意な差は認められなかった。

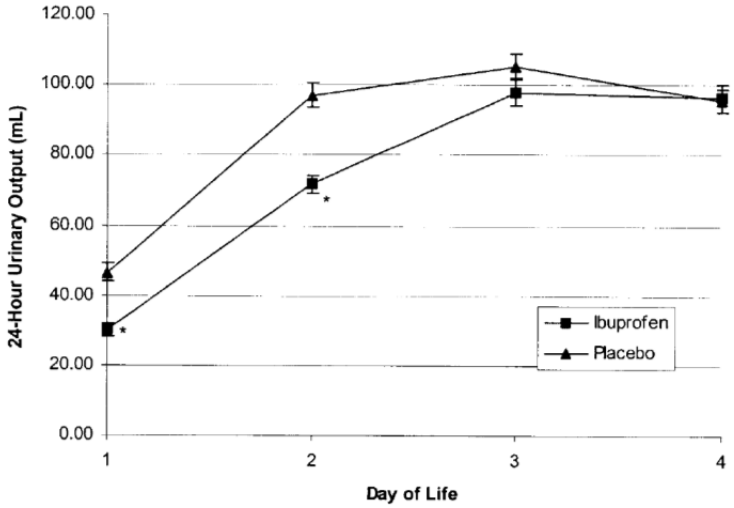
イブプロフェン D,L-リシン群における BUN 値はプラセボ群に比し有意ではなかったが、3 及び 7 日目のクレアチニン値はプラセボ群に比し有意に高値であった。これらは一時的なもので、臨床的意義はなかった。イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群におけるナトリウム、塩素及びカリウムの平均値に有意な差が認められたが、臨床的意義はなかった。重炭酸では、臨床的に重要又は有意な差は認められなかった。

イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における BUN、クレアチニン、ナトリウム、塩素、カリウム及び重炭酸の異常値の割合に有意な差は認められなかった。

臨床的に重要な異常として、因果関係が「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」

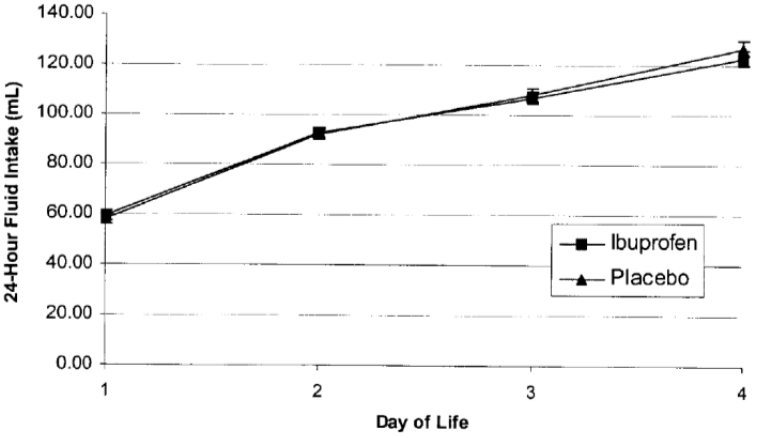
の腎機能検査に関連する重篤な有害事象が報告されている。また、尿量低下による中止例がイブプロフェン D,L-リシン群で 4 例報告されている（CTD5.3.5.4-1 Appendix Listing 19）。

図 2.7.4-10　外国人未熟児における尿量の推移



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
* Statistically significant difference versus placebo ($p < 0.0001$).
［CTD5.3.5.4-1 Figure 3 から引用］

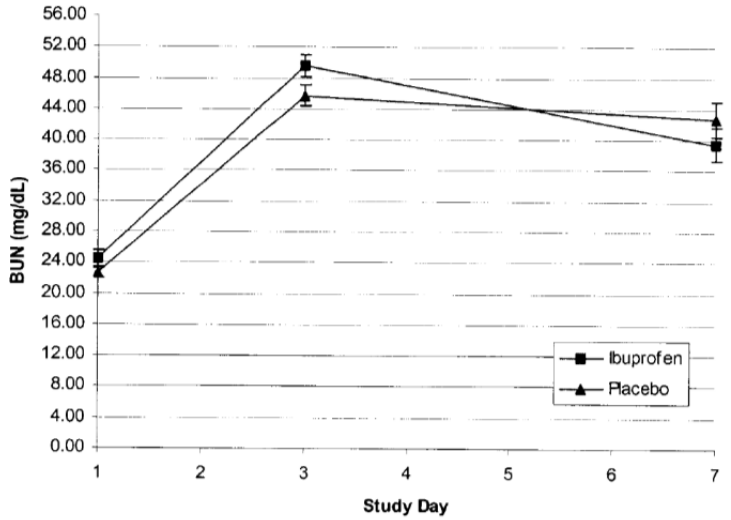
図 2.7.4-11　外国人未熟児における水分摂取量の推移



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.

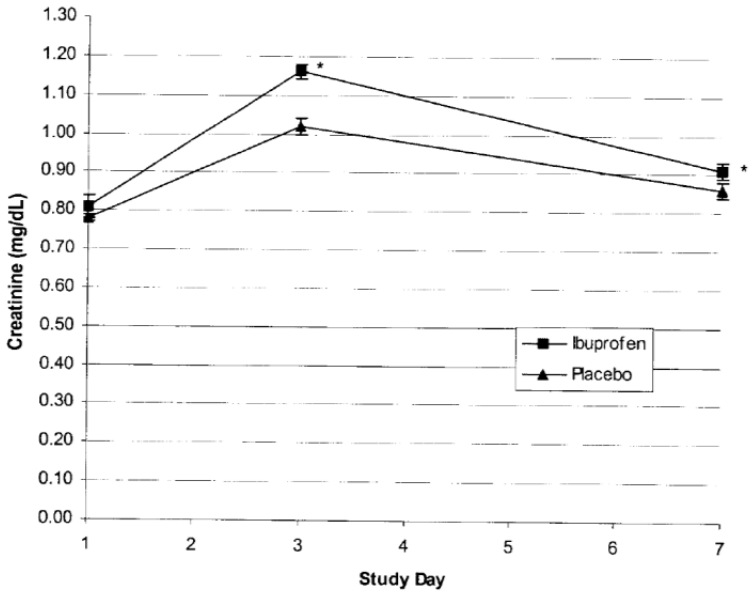
［CTD5.3.5.4-1 Figure 4 から引用］

図 2.7.4-12　外国人未熟児における BUN の推移



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
［CTD5.3.5.4-1 Figure 5 から引用］

図 2.7.4-13　外国人未熟児におけるクレアチニンの推移



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
* Statistically significant difference versus placebo.
［CTD5.3.5.4-1 Figure 6 から引用］

表 2.7.4-64　外国人未熟児における腎機能検査の異常値の割合

項目	イブプロフェン D,L-リシン(N=215) %(n/N)	プラセボ (N=218) %(n/N)	P 値
BUN(mg/dL)	89.7(191/213)	87.0(188/216)	>0.10
クレアチニン(mg/dL)	90.1(192/213)	85.1(183/215)	0.0712
ナトリウム(mmol/L)	46.5(100/215)	45.0(98/218)	>0.10
塩素(mmol/L)	33.8(70/207)	32.9(70/213)	>0.10
カリウム(mmol/L)	93.5(201/215)	93.6(204/218)	>0.10
重炭酸(mmol/L)	5.8(10/171)	10.4(18/173)	>0.10

CTD5.3.5.4-1 Table 14 を改変

(2) 血液学的検査

外国人未熟児における血液学的検査の要約統計量を CTD5.3.5.4-1 Apppendix Table 9 に、血液学的検査の異常値の割合を表 2.7.4-65 に示した。

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［(3 日目) 10758.9/mm^3vs13485.8/mm^3、(7 日目) 12756.7/mm^3vs15088.9/mm^3］であった。血小板数の平均値に臨床的に重要又は有意な差は認められなかった（CTD5.3.5.4-1 Appendix 16.1_9)。

イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における血小板数及び白血球数の異常値の割合に有意な差は認められなかった。

臨床的に重要な異常として、因果関係が「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」の血液学的検査に関連する重篤な有害事象が報告されている。また、出血を伴うヘモグロビン低下による中止例がイブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例及び 5 例、血小板数低下による中止例がイブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例及び 3 例報告されている（CTD5.3.5.4-1 Appendix Lisiting 19)。

表 2.7.4-65　外国人未熟児における血液学的検査の異常値の割合

項目	イブプロフェン D,L-リシン(N=215) %(n/N)	プラセボ (N=218) %(n/N)	P 値
血小板数(k/mm^3)	22.8(49/215)	30.0(65/217)	0.0941
白血球数(k/mm^3)	78.9(168/213)	71.0(154/217)	0.0726

CTD5.3.5.4-1 Table 15 を改変

(3) 肝機能検査及びビリルビン

外国人未熟児における肝機能検査及びビリルビンの要約統計量を CTD5.3.5.4-1 Appendix Table 8 及び Table 15 に、肝機能検査及びビリルビンの異常値の割合を表 2.7.4-66 に示した。

イブプロフェン D,L-リシン群における 1、2、3 及び 4 週目の ALT、AST 及び γ-GTP 値並びに 1、3 及び 7 日目の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値はいずれもプラセボ群に

比し有意ではなかった（CTD5.3.5.4-1 Appendix 16.1_9）。

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が、AST、γ-GTP、総ビリルビン及び直接ビリルビンの異常値の割合では両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.4-66　外国人未熟児における肝機能検査及びビリルビンの異常値の割合

項目	イブプロフェン D,L-リシン(N=215) %(n/N)	プラセボ (N=218) %(n/N)	P 値
AST(U/L)	31.6(55/174)	33.5(57/170)	>0.10
ALT(U/L)	5.2(9/173)	1.2(2/169)	0.0429
γ-GTP(U/L)	52.9(45/85)	46.9(38/81)	>0.10
総ビリルビン(mg/dL)	95.8(206/215)	91.2(198/217)	0.0524
直接ビリルビン(mg/dL)	65.3(115/176)	64.2(113/176)	>0.10

CTD5.3.5.4-1 Table 16 及び Table 17 を改変

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

1) 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、資料番号：参考資料5.3.5.1-1）

(1) バイタルサイン

外国人未熟児 PDA 患者における収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、脈拍数、呼吸数及び体重の要約統計量を CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 16 に、生後 7 日間における体重減少の最大値の要約統計量を表 2.7.4-67 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認められなかった。また、生後 7 日間の体重減少の最大値においても両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.4-67　外国人未熟児 PDA 患者における生後 7 日間の体重減少の最大値の要約統計量

体重減少の最大値(g)	イブプロフェン L-リシン(N=68)	プラセボ (N=68)	p 値
平均値±標準偏差	84.3±59.66	90.1±60.00	≥0.10

CTD5.3.5.1-1 Table 20 を改変

(2) 呼吸機能

外国人未熟児 PDA 患者における酸素補給を受けた未熟児の割合を表 2.7.4-68 に、挿管された未熟児の割合を表 2.7.4-69 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酸素補給を受けた未熟児の割合及び挿管された未熟児の割合に有意な差は認められなかった。

更に、イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における呼吸補助の最高レベルに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 L-リシン群及びプラセボ群における 1 日目（投与前）、4 日目及び 14 日目における人工呼吸装置からの吸気中酸素濃度（FiO_2）及び気道内圧の平均値に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 L-リシン群及びプラセボ群における 4 日目及び 14 日目の持続的気道陽圧法（CPAP）を受けた未熟児の CPAP 及び FiO_2 の平均値に臨床的に重要な又は有意な差は認められなかった（CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 9、Appendix 16.1_9）。

表 2.7.4-68　外国人未熟児 PDA 患者における酸素補給を受けた未熟児の割合

試験日	イブプロフェン L-リシン %(n/N)	プラセボ %(n/N)	P 値
1 日目(投与前[a])	97.1(66/68)	91.2(62/68)	0.0991
4 日目	92.4(61/66)	83.6(56/67)	≥0.10
14 日目	88.9(56/63)	88.7(55/62)	≥0.10

a：1 回目投与前 48 時間以内

CTD5.3.5.1-1 Table 21 を改変

表 2.7.4-69　外国人未熟児 PDA 患者における挿管された未熟児の割合

試験日	イブプロフェン L-リシン %(n/N)	プラセボ %(n/N)	P 値
1 日目(投与前[a])	82.4(56/68)	76.5(52/68)	≥0.10
4 日目	63.6(42/66)	61.2(41/67)	≥0.10
14 日目	60.3(38/63)	56.5(35/62)	≥0.10

a：1 回目投与前 48 時間以内

CTD5.3.5.1-1 Table 22 を改変

(3) 追跡評価項目

外国人未熟児 PDA 患者における追跡評価項目の要約統計量を表 2.7.4-70 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。

表 2.7.4-70　外国人未熟児 PDA 患者における追跡評価項目の要約統計量

項目	イブプロフェン L-リシン(N=68) n(%)	プラセボ (N=68) n(%)	P 値
未熟児網膜症	61.5(40/65)	51.6(33/64)	≥0.10
未熟児網膜症の最高ステージ			≥0.10
なし	38.5(25/65)	48.4(31/64)	
ステージ 1	27.7(18/65)	20.3(13/64)	
ステージ 2	24.6(16/65)	23.4(15/64)	
ステージ 3	9.2(6/65)	7.8(5/64)	
気管支肺異形成	89.2(58/65)	81.5(53/65)	≥0.10
脳室周囲白質軟化症	0.0(0/65)	6.2(4/65)	0.0587
死亡[a]	11.8(8/68)	14.7(10/68)	≥0.10

a：14 日期間中及び 14 日期間後の両方の死亡を含む［追跡期間まで（修正在胎期間 36 週±7 日）］

CTD5.3.5.1-1 Table 24 を改変

2) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.1-2）

(1) バイタルサイン

外国人未熟児 PDA 患者における収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、脈拍数、呼吸数及び体重の要約統計量を CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 16 に、生後 7 日間における体重減少の最大値の要約統計量を表 2.7.4-71 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。また、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。

表 2.7.4-71　外国人未熟児 PDA 患者における生後 7 日間の
体重減少の最大値の要約統計量

体重減少の最大値(g)	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)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
平均値±標準偏差	106.5±76.8	92.5±77.2	(n=63) 138.5±81.2	>0.10	0.0184

CTD5.3.5.1-2 Table 21 を改変

(2) 呼吸機能

外国人未熟児 PDA 患者における酸素補給を受けた未熟児の割合を表 2.7.4-72 に、挿管された未熟児の割合を表 2.7.4-73 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酸素補給を受けた未熟児の割合に有意な差は認められなかったが、イブプロフェン D,L-リシン群における 1 及び 4 日目の酸素補給を受けた未熟児の割合は無治療群に比し有意に低値であった。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挿管された未熟児の割合に有意な差は認められなかった。

更に、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呼吸補助の最高レベルに有意な差は認められなかった。

イブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン群における人工呼吸装置からの FiO_2 の平均値、気道内圧の平均値に有意な差は認められなかったが、イブプロフェン D,L-リシン群における 1 日目の人工呼吸装置からの FiO_2 は無治療群に比し有意に低値 (48.4% vs 80.6%)、4 日目の気道内圧の平均値は無治療群に比し有意に高値(9.8 cm H_2O vs 8.4 cm H_2O)であった（CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 10、Appendix 16.1_9)。

CPAP については、各群における症例数がわずかであったため意義のある検定はできなかったが、症例数が十分にある測定時点では有意な差は認められず、臨床的に重要な傾向はなかった。鼻カニューレについても、臨床的に重要な傾向はなかった。

表 2.7.4-72　外国人未熟児 PDA 患者における酸素補給を受けた未熟児の割合

生後日数	イブプロフェン D,L-リシン %(n/N)	インドメタシン %(n/N)	無治療 %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
1 日目	94.5(69/73)	97.3(71/73)	100.0(61/61)	>0.10	0.0438
4 日目	93.2(68/73)	91.8(67/73)	100.0(64/64)	>0.10	0.0256
8 日目	79.2(57/72)	74.6(53/71)	67.2(43/64)	>0.10	>0.10
14 日目	65.7(46/70)	71.9(46/64)	70.2(40/57)	>0.10	>0.10
18 日目	69.2(45/65)	68.3(41/60)	74.1(40/54)	>0.10	>0.10

CTD5.3.5.1-2 Table 22 を改変

表 2.7.4-73　外国人未熟児 PDA 患者における挿管された未熟児の割合

生後日数	イブプロフェン D,L-リシン %(n/N)	インドメタシン %(n/N)	無治療 %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
1 日目	97.3(71/73)	94.5(69/73)	100.0(61/61)	>0.10	>0.10
4 日目	94.5(69/73)	91.8(67/73)	89.1(57/64)	>0.10	>0.10
8 日目	61.1(44/72)	52.1(37/71)	62.5(40/64)	>0.10	>0.10
14 日目	30.0(21/70)	40.6(26/64)	33.3(19/57)	>0.10	>0.10
18 日目	26.2(17/65)	30.0(18/60)	29.1(16/55)	>0.10	>0.10

CTD5.3.5.1-2 Table 23 を改変

(3) 追跡評価項目

外国人未熟児 PDA 患者における追跡評価項目の要約統計量を表 2.7.4-74 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。

表 2.7.4-74　外国人未熟児 PDA 患者における追跡評価項目の要約統計量

項目	イブプロフェン D,L-リシン %(n/N)	インドメタシン %(n/N)	無治療 %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
未熟児網膜症	33.3(13/39)	22.2(10/45)	26.5(9/34)	>0.10	>0.10
未熟児網膜症の最高ステージ				>0.10	>0.10
なし	66.7(26/39)	77.8(35/45)	73.5(25/34)		
ステージ 1	20.5(8/39)	6.7(3/45)	17.6(6/34)		
ステージ 2	5.1(2/39)	8.9(4./45)	5.9(2/34)		
ステージ 3	7.7(3/39)	6.7(3/45)	0.0(0/34)		
不明	0.0(0/39)	0.0(0/45)	2.9(1/34)		
気管支肺異形成	64.7(44/68)	52.2(35/67)	66.1(37/56)	>0.10	>0.10
脳室周囲白質軟化症	3.1(2/65)	1.5(1/65)	7.0(4/57)	>0.10	>0.10
死亡 [a]	9.6(7/73)	8.2(6/73)	6.3(4/64)	>0.10	>0.10

a：14 日期間中及び 14 日期間後の両方の死亡を含む［追跡期間まで（修正在胎期間 36 週±7 日）］
CTD5.3.5.1-2 Table 24 を改変

3) オープンラベル試験（試験番号：SJP-0129/3-01、資料番号：評価資料 5.3.5.2-1）

(1) 血圧、呼吸数及び体重

日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシン群の血圧、呼吸数及び体重の要約統計量を表 2.7.4-75 に示した。

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なかった。また、これらの測定値による中止例はなかった。

表 2.7.4-75　日本人未熟児 PDA 患者における血圧、呼吸数及び体重の要約統計量

項目		安全性解析対象集団		
		例数	平均値	標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)	スクリーニング	20	47.0	11.2
	Day 1	20	50.1	9.3
	Day 2	17	49.8	14.0
	Day 3	16	51.9	13.0
	Day 4	16	54.4	8.7
	Day 6	15	57.7	9.2
	14日目	13	66.9	7.7
	14日目/中止時	20	61.7	11.4

表 2.7.4-75　日本人未熟児 PDA 患者における血圧、呼吸数及び体重の要約統計量（続き）

項目		安全性解析対象集団		
		例数	平均値	標準偏差
拡張期血圧 (mmHg)	スクリーニング	20	29.5	8.7
	Day 1	20	30.5	9.2
	Day 2	17	34.1	11.8
	Day 3	16	31.2	10.3
	Day 4	16	34.2	8.7
	Day 6	15	34.7	8.7
	14日目	13	40.1	7.4
	14日目/中止時	20	36.2	9.0
呼吸数 (回/分)	スクリーニング	20	52.4	11.9
	Day 1	20	47.9	8.0
	Day 2	17	46.7	8.9
	Day 3	16	44.4	13.2
	Day 4	16	46.3	11.9
	Day 6	15	41.8	11.0
	14日目	13	45.3	10.8
	14日目/中止時	20	44.8	9.6
体重 (g)	スクリーニング	20	1034.7	221.7
	Day 1	8	1036.1	251.3
	Day 2	7	1089.3	226.1
	Day 3	8	1114.5	212.4
	Day 4	6	1163.5	195.2
	Day 6	14	1077.9	207.0
	14日目	13	1152.3	219.1
	14日目/中止時	13	1152.3	219.1

CTD5.3.5.2-1 表12-20を改変

(2) 心臓超音波検査

日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシン群の心臓超音波検査の要約統計量を表 2.7.4-76 に示した。

動脈管開存症の有無では、「無」の割合はスクリーニング時で 0.0%、Day 1 で 50.0%、Day 2 で 64.7%、Day 3 で 68.8%、Day 4 で 60.0%、Day 6 で 73.3%、14 日目で 92.3%、14 日目/中止時で 70.0%で、その割合は増加した。「有」の割合はスクリーニング時で 100.0%、Day 1 で 50.0%、Day 2 で 35.3%、Day 3 で 31.3%、Day 4 で 40.0%、Day 6 で 26.7%、14 日目で 7.7%、14 日目/中止時で 30.0%で、その割合は減少した。

動脈管最狭時直径、動脈管血流速度及び左肺動脈拡張期血流速度の解析は動脈管開存症「有」の患者のみを対象に行い、その結果を左房径/大動径比及び左心室拡張期径の解析結果と併せて以下に要約した。

動脈管最狭時直径（以下、平均値±標準偏差）では、スクリーニング時が 1.672 ± 0.628 mm、Day 1 が 1.050 ± 0.665 mm、Day 2 が 1.373 ± 0.376 mm、Day 3 が 1.044 ± 0.239 mm、Day 4 が 1.070 ± 0.350 mm、Day 6 が 1.027 ± 0.291 mm、14 日目が 1.200 mm（平均値）、14 日目/中止時が 1.364 ± 0.259 mm で、その値は治験薬投与後に減少した。

動脈管血流速度（以下、平均値±標準偏差）では、スクリーニング時が 144.120 ± 61.928 cm/sev、Day 1 が 138.600 ± 68.375 cm/sev、Day 2 が 166.167 ± 64.972 cm/sev、Day 3 が

196.800 ± 75.807 cm/sev、Day 4 が 181.000 ± 59.858 cm/sev、Day 6 が 182.000 ± 124.040 cm/sev、14 日目が 355.000 cm/sev（平均値）、14 日目/中止時が 240.277 ± 63.798 cm/sev で、その値は治験薬投与後に増加した。

左房径/大動径比（以下、平均値±標準偏差）では、スクリーニング時が 1.299±0.249、Day 1 が 1.153±0.210、Day 2 が 1.191±0.212、Day 3 が 1.205±0.245、Day 4 が 1.115±0.225、Day 6 が 1.146±0.170、14 日目が 1.177±0.139、14 日目/中止時が 1.200±0.185 で、その値は治験薬投与後に減少した。

左心室拡張期径（以下、平均値±標準偏差）では、スクリーニング時が 12.86±1.31 mm、Day 1 が 12.71±1.52 mm、Day 2 が 12.42±1.75 mm、Day 3 が 12.22±3.07 mm、Day 4 が 13.01±1.49 mm、Day 6 が 12.88±1.57 mm、14 日目が 12.73±1.35 mm、14 日目/中止時が 12.61±1.48 mm で、その値に大きな変化はみられなかった。

左肺動脈拡張期血流速度（以下、平均値±標準偏差）では、スクリーニング時が 26.104±27.100 cm/sec、Day 1 が 9.755±7.616 cm/sec、Day 2 が 12.368±10.708 cm/sec、Day 3 が 11.356±7.256 cm/sec、Day 4 が 9.088±13.099 cm/sec、Day 6 が 5.900±7.006 cm/sec、14 日目が 11.700 cm/sec（平均値）、14 日目/中止時が 17.713±10.666 cm/sec で、その値は治験薬投与後に減少した。

また、心臓超音波検査の異常による中止例はなかった。

表 2.7.4-76　日本人未熟児 PDA 患者における心臓超音波検査の要約統計

項目			安全性解析対象集団 (N=20)
スクリーニング	動脈管開存症の有無	無	0/20 (0.0%)
		有	20/20 (100.0%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数	20
		平均値 ± 標準偏差	1.672 ± 0.628
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数	20
		平均値 ± 標準偏差	144.120 ± 61.928
Day 1	動脈管開存症の有無	無	10/20 (50.0%)
		有	10/20 (50.0%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数	10
		平均値 ± 標準偏差	1.050 ± 0.665
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数	10
		平均値 ± 標準偏差	138.600 ± 68.375
Day 2	動脈管開存症の有無	無	11/17 (64.7%)
		有	6/17 (35.3%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数	6
		平均値 ± 標準偏差	1.373 ± 0.376
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数	6
		平均値 ± 標準偏差	166.167 ± 64.972
Day 3	動脈管開存症の有無	無	11/16 (68.8%)
		有	5/16 (31.3%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数	5
		平均値 ± 標準偏差	1.044 ± 0.239
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数	5
		平均値 ± 標準偏差	196.800 ± 75.807

a：動脈管開存症有の被験者についてのみ実施。
CTD5.3.5.2-1 表12-22を改変

表 2.7.4-76　日本人未熟児 PDA 患者における心臓超音波検査の要約統計（続き）

項目			安全性解析対象集団 (N=20)
Day 4	動脈管開存症の有無	無 有	9/15 (60.0%) 6/15 (40.0%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数 平均値 ± 標準偏差	6 1.070 ± 0.350
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数 平均値 ± 標準偏差	5 181.000 ± 59.858
Day 6	動脈管開存症の有無	無 有	11/15 (73.3%) 4/15 (26.7%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数 平均値 ± 標準偏差	3 1.027 ± 0.291
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数 平均値 ± 標準偏差	4 182.000 ± 124.040
14日目	動脈管開存症の有無	無 有	12/13 (92.3%) 1/13 (　7.7%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数 平均値 ± 標準偏差	1 1.200 ± -
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数 平均値 ± 標準偏差	1 355.000 ± -
14日目 /中止時	動脈管開存症の有無	無 有	14/20 (70.0%) 6/20 (30.0%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数 平均値 ± 標準偏差	5 1.364 ± 0.259
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数 平均値 ± 標準偏差	6 240.277 ± 63.798

a：動脈管開存症有の被験者についてのみ実施。
CTD5.3.5.2-1 表12-22を改変

表 2.7.4-76　日本人未熟児 PDA 患者における心臓超音波検査の要約統計（続き）

項目		安全性解析対象集団		
		例数	平均値	標準偏差
左房径/大動径比	スクリーニング	20	1.299	0.249
	Day 1	20	1.153	0.210
	Day 2	17	1.191	0.212
	Day 3	16	1.205	0.245
	Day 4	14	1.115	0.225
	Day 6	15	1.146	0.170
	14日目	13	1.177	0.139
	14日目/中止時	19	1.200	0.185
左心室拡張期径 (mm)	スクリーニング	20	12.86	1.31
	Day 1	20	12.71	1.52
	Day 2	17	12.42	1.75
	Day 3	16	12.22	3.07
	Day 4	14	13.01	1.49
	Day 6	15	12.88	1.57
	14日目	13	12.73	1.35
	14日目/中止時	20	12.61	1.48
左肺動脈拡張期血流速度[a] (cm/sec)	スクリーニング	20	26.104	27.100
	Day 1	10	9.755	7.616
	Day 2	6	12.368	10.708
	Day 3	5	11.356	7.256
	Day 4	6	9.088	13.099
	Day 6	4	5.900	7.006
	14日目	1	11.700	-
	14日目/中止時	6	17.713	10.666

a：動脈管開存症有の被験者についてのみ実施。
CTD5.3.5.2-1 表12-22を改変

(3) 呼吸データ

日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシン群の呼吸データの要約統計量を表 2.7.4-77 に示した。

酸素投与の有無では、「無」の割合はスクリーニング時及び Day 4 でそれぞれ 50.0%、14 日目で 46.2%、14 日目/中止時で 55.0%、「有」の割合はスクリーニング時及び Day 4 でそれぞれ 50.0%、14 日目で 53.8%、14 日目/中止時で 45.0%で、いずれの割合も大きな変化はみられなかった。

挿管の有無では、「無」の割合はスクリーニング時で 20.0%、Day 4 で 37.5%、14 日目で 61.5%、14 日目/中止時で 40.0%で、その割合は治験薬投与後に増加した。「有」の割合はスクリーニング時で 80.0%、Day 4 で 62.5%、14 日目で 38.5%、14 日目/中止時で 60.0%で、その割合は治験薬投与後に減少した。

換気方法では、同期式間欠的強制換気（SIMV）の割合はスクリーニング時で 80.0%、Day 4 で 50.0%、14 日目で 23.1%、14 日目/中止時で 45.0%で、その割合は減少傾向であった。高頻度振動換気法（HFO）、持続的気道陽圧法（CPAP）、経鼻持続的気道陽圧法（NCPAP）、経鼻呼吸吸気変換方式気道陽圧法（NDPAP）及びその他の割合に大きな変化はみられなかった。

呼吸条件では、最高気道内圧（PIP）、呼気終末陽圧（PEEP）、呼吸回数（RR）、平均気

道圧（MAP）、振幅（AMP）及びその他の値に大きな変化はみられなかった。

FiO_2（以下、平均値±標準偏差）では、スクリーニング時が 22.4±2.1%、Day 4 が 21.9±1.8%、14 日目が 23.3±5.2%、14 日目/中止時が 24.0±6.5%で、その割合に大きな変化はみられなかった。

酸素飽和度（SpO_2）［以下、平均値±標準偏差］では、スクリーニング時が 94.9 ± 3.8%、Day 4 が 93.9 ± 4.1%、14 日目が 95.9 ± 3.8%、14 日目/中止時が 95.2 ± 4.9%で、その割合に大きな変化はみられなかった。

また、呼吸データに関連する中止例は「気胸」であったが、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-77　日本人未熟児 PDA 患者における呼吸データの要約統計量

項目		安全性解析対象集団 (N=20)			
		スクリーニング	Day 4	14日目	14日目/中止時
酸素投与の有無	無	10/20 (50.0%)	8/16 (50.0%)	6/13 (46.2%)	11/20 (55.0%)
	有	10/20 (50.0%)	8/16 (50.0%)	7/13 (53.8%)	9/20 (45.0%)
挿管の有無	無	4/20 (20.0%)	6/16 (37.5%)	8/13 (61.5%)	8/20 (40.0%)
	有	16/20 (80.0%)	10/16 (62.5%)	5/13 (38.5%)	12/20 (60.0%)
換気方法	HFO	0/20 (0.0%)	1/16 (6.3%)	1/13 (7.7%)	2/20 (10.0%)
	SIMV	16/20 (80.0%)	8/16 (50.0%)	3/13 (23.1%)	9/20 (45.0%)
	CPAP	0/20 (0.0%)	0/16 (0.0%)	0/13 (0.0%)	0/20 (0.0%)
	NCPAP	0/20 (0.0%)	0/16 (0.0%)	1/13 (7.7%)	1/20 (5.0%)
	NDPAP	2/20 (10.0%)	4/16 (25.0%)	3/13 (23.1%)	3/20 (15.0%)
	その他[a]	2/20 (10.0%)	2/16 (12.5%)	2/13 (15.4%)	2/20 (10.0%)
	その他[b]	0/20 (0.0%)	1/16 (6.3%)	0/13 (0.0%)	0/20 (0.0%)
	その他[c]	0/20 (0.0%)	0/16 (0.0%)	2/13 (15.4%)	2/20 (10.0%)
	その他[d]	0/20 (0.0%)	0/16 (0.0%)	1/13 (7.7%)	1/20 (5.0%)

その他[a]=BiPhasic、その他[b]=IMV+HFV、その他[c]=SiPAP、その他[d]=nasal high flow
CTD5.3.5.2-1 表12-24を改変

表 2.7.4-77　日本人未熟児 PDA 患者における呼吸データの要約統計量（続き）

項目			安全性解析対象集団 (N=20)			
			スクリーニング	Day 4	14日目	14日目/中止時
呼吸条件(設定値)	PIP (cmH_2O)	例数 平均値 ± 標準偏差	17 13.89 ± 3.26	11 13.39 ± 3.46	7 10.59 ± 5.87	12 12.84 ± 5.28
	PEEP (cmH_2O)	例数 平均値 ± 標準偏差	20 4.94 ± 0.76	15 5.59 ± 1.41	11 5.25 ± 1.59	17 5.52 ± 1.37
	RR (回/分)	例数 平均値 ± 標準偏差	16 35.69 ± 9.95	9 29.11 ± 11.87	4 33.75 ± 9.46	10 37.70 ± 7.72
	MAP (cmH_2O)	例数 平均値 ± 標準偏差	6 7.45 ± 1.96	7 7.03 ± 1.38	3 8.80 ± 1.11	6 8.93 ± 0.79
	AMP	例数 平均値 ± 標準偏差	0 -	1 20.0 ± -	1 27.0 ± -	1 27.0 ± -
	その他[e]	例数 平均値 ± 標準偏差	1 5.50 ± -	0 -	0 -	1 5.50 ± -
	その他[f]	例数 平均値 ± 標準偏差	1 0.30 ± -	0 -	0 -	0 -

その他[e]=VG(mL)、その他[f]=吸気時間(秒)
CTD5.3.5.2-1 表12-24を改変

表 2.7.4-77　日本人未熟児 PDA 患者における呼吸データの要約統計量（続き）

項目		安全性解析対象集団 (N=20)			
		スクリーニング	Day 4	14日目	14日目/中止時
FiO_2 (%)	例数 平均値 ± 標準偏差	20 22.4 ± 2.1	16 21.9 ± 1.8	13 23.3 ± 5.2	20 24.0 ± 6.5
SpO_2 (%)	例数 平均値 ± 標準偏差	20 94.9 ± 3.8	16 93.9 ± 4.1	13 95.9 ± 3.8	20 95.2 ± 4.9

CTD5.3.5.2-1 表12-24を改変

4) 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、資料番号：参考資料 5.3.5.4-1）

(1) バイタルサイン

外国人未熟児における体重の要約統計量を CTD5.3.5.4-1 Appendix Table 13 に、生後 7 日間における体重減少の最大値の要約統計量を表 2.7.4-78 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体重に臨床的に重要な差異はなかった。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。

表 2.7.4-78　外国人未熟児における生後 7 日間の体重減少の最大値の要約統計量

体重減少の最大値(g)	イブプロフェン D,L-リシン(N=215)	プラセボ (N=218)	P 値
平均値±標準偏差	81.6±73.0	(n=217) 107.9±79.7	0.0004

CTD5.3.5.4-1 Table 18 を改変

(2) 呼吸機能

外国人未熟児における酸素補給を受けた症例の割合を表 2.7.4-79 に、挿管された症例の割合を表 2.7.4-80 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 1 日目、2 日目、3 日目、4 日目及び 28 日目の酸素補給を受けた未熟児の割合及び挿管された未熟児の割合に有意な差は認められなかった。

更に、イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における呼吸補助の最高レベルに臨床的に重要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 4 日目の人工呼吸器装置からの FiO_2 の平均値はプラセボ群に比し有意に高値（40.3% vs 35.0%）であったが、1 日目、2 日目、3 日目及び 28 日目の人工呼吸器装置からの FiO_2 の平均値では両群間に有意な差は認められなかった。イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における 1 日目、2 日目、3 日目、4 日目及び 28 日目の気道内圧の平均値及び CPAP の平均値に臨床的に重要又は有意な差は認められなかった（CTD5.3.5.4-1 Appendix Table 7、Appendix 16.1_9）。

表 2.7.4-79　外国人未熟児における酸素補給を受けた未熟児の割合

生後日数	イブプロフェン D,L-リシン %(n/N)	プラセボ %(n/N)	P 値
1 日目	92.5(198/214)	91.7(200/218)	>0.10
2 日目	80.0(172/215)	83.4(181/217)	>0.10
3 日目	77.1(165/214)	83.6(178/213)	0.0915
4 日目	68.9(146/212)	69.2(144/208)	>0.10
28 日目	57.1(97/170)	60.9(98/161)	>0.10

CTD5.3.5.4-1 Table 19 を改変

表 2.7.4-80　外国人未熟児における挿管された未熟児の割合

生後日数	イブプロフェン D,L-リシン %(n/N)	プラセボ %(n/N)	P 値
1 日目	82.8(178/215)	80.7(176/218)	>0.10
2 日目	75.3(162/215)	75.1(163/217)	>0.10
3 日目	61.2(131/214)	63.6(136/214)	>0.10
4 日目	55.7(118/212)	57.9(121/209)	>0.10
28 日目	13.5(23/170)	9.9(16/161)	>0.10

CTD5.3.5.4-1 Table 20 を改変

(3) 追跡評価項目

外国人未熟児における追跡評価項目の要約統計量を表 2.7.4-81 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。

表 2.7.4-81　外国人未熟児における追跡評価項目の要約統計量

項目	イブプロフェン D,L-リシン(N=215) n(%)	プラセボ (N=218) n(%)	P 値
未熟児網膜症	35.2(50/142)	40.3(50/124)	>0.10
未熟児網膜症の最高ステージ			>0.10
なし	64.1(91/142)	58.9(73/124)	
ステージ 1	13.4(19/142)	14.5(18/124)	
ステージ 2	15.5(22/142)	15.3(19/124)	
ステージ 3	6.3(9/142)	8.9(11/124)	
不明	0.7(1/142)	2.4(3/124)	
気管支肺異形成	65.5(112/171)	66.5(107/161)	>0.10
脳室周囲白質軟化症	5.3(9/170)	3.7(6/161)	>0.10
死亡 [a]	10.2(22/215)	11.5(25/218)	>0.10

a：追跡期間（修正在胎期間 36 週±7 日）までの死亡を含む

CTD5.3.5.4-1 Table 21 を改変

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

1) 性別

日本人未熟児 PDA 患者における性別（男性・女性）を層別因子としたイブプロフェン L-リシン群の有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.4-82 及び表 2.7.4-83 に示した。

性別を層別因子とした有害事象は、男性では 7 例（100.0%）に 24 件、女性では 12 例（92.3%）に 45 件であった。

性別を因子とした副作用は、男性では 7 例（100.0%）に 16 件、女性では 10 例（76.9%）に 16 件であった。

性別の有害事象発現率は男性及び女性ともに同程度で、副作用発現率も大きな差はみられなかった。

2) 在胎週数

日本人未熟児 PDA 患者における在胎週数（28 週未満・28 週以上）を層別因子としたイブプロフェン L-リシン群の有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.4-84 及び表 2.7.4-85 に示した。

在胎週数を層別因子とした有害事象は、28 週未満では 8 例（100.0%）に 32 件、28 週以上では 11 例（91.7%）に 37 件であった。

在胎週数を層別因子とした副作用は、28 週未満では 7 例（87.5%）に 14 件、28 週以上では 10 例（83.3%）に 18 件であった。

在胎週数別の有害事象発現率は 28 週未満及び 28 週以上のいずれも同程度で、副作用発現率も同程度であった。

3) 出生時体重

日本人未熟児 PDA 患者における出生時体重（1000 g 未満・1000 g 以上）を層別因子としたイブプロフェン L-リシン群の有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.4-86 及び表 2.7.4-87 に示した。

出生時体重を層別因子とした有害事象は、1000 g 未満では 11 例（100.0%）に 37 件、1000 g 以上では 8 例（88.9%）に 32 件であった。

出生時体重を層別因子とした副作用は、1000 g 未満では 10 例（90.9%）に 20 件、1000 g 以上では 7 例（77.8%）に 12 件であった。

出生体重別の有害事象発現率は 1000 g 未満及び 1000 g 以上ともに同程度で、副作用発現率も同程度であった。

4) スクリーニング時の CVD 合計スコア

日本人未熟児 PDA 患者におけるスクリーニング時の CVD 合計スコア（3 点未満・3 点以上）を層別因子としたイブプロフェン L-リシン群の有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.4-88 及び表 2.7.4-89 に示した。

スクリーニング時の CVD 合計スコアが 3 点未満の例数は 17 例、3 点以上の例数は 3 例と症例数に偏りが生じたため、部分集団別の有害事象及び副作用を比較できなかった。

表 2.7.4-82　日本人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約（性別）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団 男性 (n=7) 発現例数 (%)	発現件数	女性 (n=13) 発現例数 (%)	発現件数
全ての有害事象	7 (100.0)	24	12 (92.3)	45
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	1	1 (7.7)	2
貧血	1 (14.3)	1	1 (7.7)	1
凝血異常	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
胃腸障害	1 (14.3)	1	5 (38.5)	7
胎便イレウス	1 (14.3)	1	1 (7.7)	1
上部消化管出血	0 (0.0)	0	2 (15.4)	2
肛門出血	0 (0.0)	0	1 (7.7)	2
腹部膨満	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
下痢	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
肝胆道系障害	0 (0.0)	0	3 (23.1)	3
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0	2 (15.4)	2
黄疸	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
臨床検査	4 (57.1)	12	5 (38.5)	10
尿量減少	3 (42.9)	3	2 (15.4)	2
血中クレアチニン増加	2 (28.6)	2	2 (15.4)	2
尿中血陽性	2 (28.6)	3	1 (7.7)	1
血中尿素増加	2 (28.6)	2	1 (7.7)	1
白血球数減少	1 (14.3)	1	1 (7.7)	1
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
好中球数減少	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
血小板数減少	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
代謝および栄養障害	3 (42.9)	4	8 (61.5)	11
アシドーシス	1 (14.3)	1	5 (38.5)	5
低血糖	2 (28.6)	2	1 (7.7)	1
低ナトリウム血症	1 (14.3)	1	1 (7.7)	1
高血糖	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
低アルブミン血症	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
低カリウム血症	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
低リン酸血症	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
神経系障害	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	3 (42.9)	3	4 (30.8)	5
腎機能障害	1 (14.3)	1	4 (30.8)	4
乏尿	2 (28.6)	2	1 (7.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3)	1	4 (30.8)	4
無呼吸	0 (0.0)	0	2 (15.4)	2
気胸	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
肺出血	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
呼吸障害	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3)	1	3 (23.1)	3
皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
皮膚障害	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
皮膚剥脱	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-12を改変

表 2.7.4-83　日本人未熟児 PDA 患者における副作用の要約（性別）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団 男性 (n=7) 発現例数 (%)	発現件数	女性 (n=13) 発現例数 (%)	発現件数
全ての副作用	7 (100.0)	16	10 (76.9)	16
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
貧血	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
胃腸障害	1 (14.3)	1	2 (15.4)	2
胎便イレウス	1 (14.3)	1	1 (7.7)	1
上部消化管出血	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
臨床検査	3 (42.9)	8	4 (30.8)	8
尿量減少	3 (42.9)	3	2 (15.4)	2
血中クレアチニン増加	2 (28.6)	2	2 (15.4)	2
血中尿素増加	2 (28.6)	2	1 (7.7)	1
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
尿中血陽性	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
白血球数減少	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
代謝および栄養障害	1 (14.3)	2	1 (7.7)	1
低血糖	1 (14.3)	1	1 (7.7)	1
低ナトリウム血症	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
神経系障害	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	3 (42.9)	3	4 (30.8)	5
腎機能障害	1 (14.3)	1	4 (30.8)	4
乏尿	2 (28.6)	2	1 (7.7)	1

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-13を改変

表 2.7.4-84　日本人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約（在胎週数）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団 28週未満 (n=8) 発現例数 (%)	発現件数	28週以上 (n=12) 発現例数 (%)	発現件数
全ての有害事象	8 (100.0)	32	11 (91.7)	37
血液およびリンパ系障害	2 (25.0)	3	0 (0.0)	0
貧血	2 (25.0)	2	0 (0.0)	0
凝血異常	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
胃腸障害	1 (12.5)	3	5 (41.7)	5
胎便イレウス	0 (0.0)	0	2 (16.7)	2
上部消化管出血	0 (0.0)	0	2 (16.7)	2
肛門出血	1 (12.5)	2	0 (0.0)	0
腹部膨満	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
下痢	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
肝胆道系障害	1 (12.5)	1	2 (16.7)	2
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0	2 (16.7)	2
黄疸	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
臨床検査	3 (37.5)	8	6 (50.0)	14
尿量減少	2 (25.0)	2	3 (25.0)	3
血中クレアチニン増加	1 (12.5)	1	3 (25.0)	3
尿中血陽性	2 (25.0)	3	1 (8.3)	1
血中尿素増加	1 (12.5)	1	2 (16.7)	2
白血球数減少	0 (0.0)	0	2 (16.7)	2
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
尿中ブドウ糖陽性	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
血小板数減少	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
代謝および栄養障害	5 (62.5)	8	6 (50.0)	7
アシドーシス	3 (37.5)	3	3 (25.0)	3
低血糖	1 (12.5)	1	2 (16.7)	2
低ナトリウム血症	1 (12.5)	1	1 (8.3)	1
高血糖	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
低アルブミン血症	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
低カリウム血症	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
低リン酸血症	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
神経系障害	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	4 (50.0)	5	3 (25.0)	3
腎機能障害	4 (50.0)	4	1 (8.3)	1
乏尿	1 (12.5)	1	2 (16.7)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0)	2	3 (25.0)	3
無呼吸	0 (0.0)	0	2 (16.7)	2
気胸	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
肺出血	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
呼吸障害	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	1	3 (25.0)	3
皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
皮膚障害	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
皮膚剥脱	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-14を改変

表 2.7.4-85　日本人未熟児 PDA 患者における副作用の要約（在胎週数）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団			
	28週未満 (n=8)		28週以上 (n=12)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
全ての副作用	7 (87.5)	14	10 (83.3)	18
血液およびリンパ系障害	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
貧血	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
胃腸障害	0 (0.0)	0	3 (25.0)	3
胎便イレウス	0 (0.0)	0	2 (16.7)	2
上部消化管出血	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
臨床検査	2 (25.0)	5	5 (41.7)	11
尿量減少	2 (25.0)	2	3 (25.0)	3
血中クレアチニン増加	1 (12.5)	1	3 (25.0)	3
血中尿素増加	1 (12.5)	1	2 (16.7)	2
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
尿中血陽性	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
白血球数減少	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
代謝および栄養障害	1 (12.5)	2	1 (8.3)	1
低血糖	1 (12.5)	1	1 (8.3)	1
低ナトリウム血症	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
神経系障害	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	4 (50.0)	5	3 (25.0)	3
腎機能障害	4 (50.0)	4	1 (8.3)	1
乏尿	1 (12.5)	1	2 (16.7)	2

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-15を改変

表 2.7.4-86　日本人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約（出生時体重）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団			
	1000g未満 (n=11)		1000g以上 (n=9)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
全ての有害事象	11 (100.0)	37	8 (88.9)	32
血液およびリンパ系障害	1 (9.1)	1	1 (11.1)	2
貧血	1 (9.1)	1	1 (11.1)	1
凝血異常	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
胃腸障害	3 (27.3)	3	3 (33.3)	5
胎便イレウス	2 (18.2)	2	0 (0.0)	0
上部消化管出血	0 (0.0)	0	2 (22.2)	2
肛門出血	0 (0.0)	0	1 (11.1)	2
腹部膨満	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
下痢	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
肝胆道系障害	0 (0.0)	0	3 (33.3)	3
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0	2 (22.2)	2
黄疸	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
臨床検査	6 (54.5)	15	3 (33.3)	7
尿量減少	3 (27.3)	3	2 (22.2)	2
血中クレアチニン増加	3 (27.3)	3	1 (11.1)	1
尿中血陽性	3 (27.3)	4	0 (0.0)	0
血中尿素増加	2 (18.2)	2	1 (11.1)	1
白血球数減少	1 (9.1)	1	1 (11.1)	1
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
尿中ブドウ糖陽性	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
血小板数減少	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
代謝および栄養障害	7 (63.6)	9	4 (44.4)	6
アシドーシス	4 (36.4)	4	2 (22.2)	2
低血糖	1 (9.1)	1	2 (22.2)	2
低ナトリウム血症	2 (18.2)	2	0 (0.0)	0
高血糖	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
低アルブミン血症	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
低カリウム血症	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
低リン酸血症	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
神経系障害	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	4 (36.4)	5	3 (33.3)	3
腎機能障害	3 (27.3)	3	2 (22.2)	2
乏尿	2 (18.2)	2	1 (11.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	1	4 (44.4)	4
無呼吸	1 (9.1)	1	1 (11.1)	1
気胸	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
肺出血	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
呼吸障害	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (18.2)	2	2 (22.2)	2
皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
おむつ皮膚炎	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
皮膚障害	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
皮膚剥脱	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-16を改変

表 2.7.4-87　日本人未熟児 PDA 患者における副作用の要約（出生時体重）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団			
	1000g未満 (n=11)		1000g以上 (n=9)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
全ての副作用	10 (90.9)	20	7 (77.8)	12
血液およびリンパ系障害	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
貧血	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
胃腸障害	2 (18.2)	2	1 (11.1)	1
胎便イレウス	2 (18.2)	2	0 (0.0)	0
上部消化管出血	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
臨床検査	4 (36.4)	9	3 (33.3)	7
尿量減少	3 (27.3)	3	2 (22.2)	2
血中クレアチニン増加	3 (27.3)	3	1 (11.1)	1
血中尿素増加	2 (18.2)	2	1 (11.1)	1
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
尿中血陽性	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
白血球数減少	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
代謝および栄養障害	1 (9.1)	2	1 (11.1)	1
低血糖	1 (9.1)	1	1 (11.1)	1
低ナトリウム血症	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
神経系障害	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	4 (36.4)	5	3 (33.3)	3
腎機能障害	3 (27.3)	3	2 (22.2)	2
乏尿	2 (18.2)	2	1 (11.1)	1

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-17を改変

表 2.7.4-88　日本人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約
（スクリーニング時の CVD 合計スコア）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団			
	3点未満 (n=17)		3点以上 (n=3)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
全ての有害事象	16 (94.1)	52	3 (100.0)	17
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	1	1 (33.3)	2
貧血	1 (5.9)	1	1 (33.3)	1
凝血異常	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1
胃腸障害	3 (17.6)	3	3 (100.0)	5
胎便イレウス	0 (0.0)	0	2 (66.7)	2
上部消化管出血	2 (11.8)	2	0 (0.0)	0
肛門出血	0 (0.0)	0	1 (33.3)	2
腹部膨満	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
下痢	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1
肝胆道系障害	3 (17.6)	3	0 (0.0)	0
高ビリルビン血症	2 (11.8)	2	0 (0.0)	0
黄疸	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
臨床検査	8 (47.1)	20	1 (33.3)	2
尿量減少	5 (29.4)	5	0 (0.0)	0
血中クレアチニン増加	4 (23.5)	4	0 (0.0)	0
尿中血陽性	3 (17.6)	4	0 (0.0)	0
血中尿素増加	3 (17.6)	3	0 (0.0)	0
白血球数減少	1 (5.9)	1	1 (33.3)	1
C-反応性蛋白増加	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
血小板数減少	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1
代謝および栄養障害	8 (47.1)	10	3 (100.0)	5
アシドーシス	3 (17.6)	3	3 (100.0)	3
低血糖	3 (17.6)	3	0 (0.0)	0
低ナトリウム血症	2 (11.8)	2	0 (0.0)	0
高血糖	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
低アルブミン血症	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
低カリウム血症	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1
低リン酸血症	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1
神経系障害	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	5 (29.4)	6	2 (66.7)	2
腎機能障害	4 (23.5)	4	1 (33.3)	1
乏尿	2 (11.8)	2	1 (33.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (23.5)	4	1 (33.3)	1
無呼吸	2 (11.8)	2	0 (0.0)	0
気胸	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
肺出血	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1
呼吸障害	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5)	4	0 (0.0)	0
皮膚炎	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
おむつ皮膚炎	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
皮膚障害	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
皮膚剥脱	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-18を改変

表 2.7.4-89　日本人未熟児 PDA 患者における副作用の要約
（スクリーニング時の CVD 合計スコア）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団			
	3点未満 (n=17)		3点以上 (n=3)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
全ての副作用	14 (82.4)	28	3 (100.0)	4
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
貧血	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
胃腸障害	1 (5.9)	1	2 (66.7)	2
胎便イレウス	0 (0.0)	0	2 (66.7)	2
上部消化管出血	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
臨床検査	7 (41.2)	16	0 (0.0)	0
尿量減少	5 (29.4)	5	0 (0.0)	0
血中クレアチニン増加	4 (23.5)	4	0 (0.0)	0
血中尿素増加	3 (17.6)	3	0 (0.0)	0
C-反応性蛋白増加	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
尿中血陽性	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
白血球数減少	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
代謝および栄養障害	2 (11.8)	3	0 (0.0)	0
低血糖	2 (11.8)	2	0 (0.0)	0
低ナトリウム血症	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
神経系障害	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	5 (29.4)	6	2 (66.7)	2
腎機能障害	4 (23.5)	4	1 (33.3)	1
乏尿	2 (11.8)	2	1 (33.3)	1

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-19を改変

2.7.4.5.2　外因性要因

外因性要因に関する本薬の安全性は検討していない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本薬との薬物相互作用は検討していない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

本薬は未熟児に対し使用するため、該当する情報はない。

2.7.4.5.5　過量投与

本剤の過量投与については、海外市販後副作用で報告されている（表 2.7.4-90）。
「過量投与」は自発報告の非重篤が 2 件、「偶発的過量投与」が文献の非重篤が 1 件であった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

本薬の薬物乱用に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

本薬の離脱症状及び反跳現象に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬は未熟児に対し使用するため、該当する情報はない。

2.7.4.6 市販後データ

2006年4月13日～2015年4月17日までに報告された本剤の海外市販後副作用一覧を表 2.7.4-90に示した。

表 2.7.4-90 海外市販後副作用一覧

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	自発		文献		その他	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
血液およびリンパ系障害						
貧血	1	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	1	1	0	0	0
心臓障害						
心停止	0	0	0	0	1	0
内分泌障害						
甲状腺機能正常症候群	0	1	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	1	0	0	0
眼障害						
未熟児網膜症	0	0	48	0	0	0
胃腸障害						
壊死性大腸炎	16	0	18	0	1	0
腸管穿孔	12	0	29	0	0	0
消化管穿孔	3	0	12	0	0	0
新生児壊死性腸炎	1	0	20	0	0	0
胃腸障害	1	0	1	0	0	0
回腸穿孔	1	0	0	0	0	0
気腹	1	0	0	0	0	0
直腸出血	1	0	0	0	0	0
消化管壊死	1	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	1	1	0	0	0
血便排泄	0	1	0	0	0	0
メレナ	0	0	1	0	0	0
腸管虚血	0	0	1	0	0	0
小腸穿孔	0	0	0	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
薬効欠如	0	1	0	0	1	0
死亡	0	0	16	0	0	0
肝胆道系障害						
高ビリルビン血症	1	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞	0	1	0	0	0	0
黄疸	0	0	1	0	0	0
感染症および寄生虫症						
敗血症	2	0	0	0	0	0
感染	1	0	0	0	0	0
腹膜炎	1	0	0	0	0	0
新生児敗血症	0	0	1	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
投薬過誤	0	2	0	0	0	0
過量投与	0	2	0	0	0	0
偶発的過量投与	0	0	0	1	0	0

表 2.7.4-90　海外市販後副作用一覧（続き）

器官別大分類(SOC)	自発		文献		その他	
基本語(PT)	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤
臨床検査						
血小板数減少	1	0	0	0	0	0
赤血球形態異常	1	0	0	0	0	0
白血球数減少	1	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	1	0	0	0	0
尿量減少	0	1	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	1	0	0	0
血中尿素増加	0	0	1	0	0	0
血小板凝集異常	0	0	1	0	0	0
出血時間異常	0	0	0	1	0	0
代謝および栄養障害						
新生児哺乳障害	0	5	0	1	0	0
体液貯留	0	0	1	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	1	0	0	0
成長障害	0	0	0	2	0	0
神経系障害						
新生児脳室内出血	2	0	73	0	0	0
脳室内出血	1	0	3	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	5	0	0	0
脳室周囲白質軟化症	0	0	4	0	0	0
脳虚血	0	0	1	0	0	0
運動低下	0	0	0	1	0	0
腎および尿路障害						
腎不全	4	0	1	0	0	0
急性腎不全	1	0	2	0	1	0
無尿	1	0	1	3	0	0
乏尿	0	0	1	1	0	0
腎虚血	0	0	1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
肺出血	0	3	1	0	0	0
肺高血圧症	0	2	14	0	0	0
気管支肺異形成症	0	0	112	0	0	0
低酸素症	0	0	3	0	0	0
無呼吸	0	0	1	0	0	0
新生児呼吸窮迫症候群	0	0	1	0	0	0
血管障害						
出血	0	1	0	0	0	0
低血圧	0	0	2	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	2	0

MedDRA/J Ver.18.0、件数で表示。

2.7.4.7 付録

該当せず。

イブリーフ®静注用 20 mg

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

千寿製薬株式会社

2.7.5 参考文献

1)Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. Clin Pharmacokinet. 1998; 34: 101-54.

2)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.

3)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.

4)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.

5)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.

6)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.

7)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.

8)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.

9)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.

10)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.

11)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.

12)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.

13)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.

14)Amin SB, Miravalle N. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding affinity in premature infants. J Perinat Med. 2011; 39(1): 55-8.

15)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.

16)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.

17)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.
18)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.
19)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. An Pediatr. 2005; 63(3): 212‐8.
20)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.
21)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.
22)Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. Lancet. 1995; 346(8969): 255.
23)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.
24)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.
25)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. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008; 93(2): F94‐9.
26)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.
27)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.
28)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
29)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.
30)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）

イブリーフ®静注 20 mg

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

千寿製薬株式会社

目 次

2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 臨床試験一覧表 7
2.7.6.2 外国人健康成人被験者を対象とした海外第 I 相試験（[redacted]） 9
2.7.6.3 外国人健康成人被験者を対象とした薬物動態試験（[redacted]） 15
2.7.6.4 外国人未熟児を対象とした予防的及び治療的投与時の薬物動態試験（[redacted]） 19
2.7.6.5 外国人未熟児 PDA 患者を対象とした薬力学的及び薬物動態試験（[redacted]） 26
2.7.6.6 外国人未熟児 PDA 患者を対象とした薬力学的及び薬物動態試験（[redacted]） 52
2.7.6.7 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） 68
2.7.6.8 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） 155
2.7.6.9 日本人未熟児 PDA 患者を対象としたオープンラベル試験（SJP-0129/3-01） 218
2.7.6.10 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） 264

略語一覧表

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMP	Amplitude	振幅
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
Ao	Aorta	大動脈
Ao-VTI	Aortic velocity time integral	大動脈血流速度と時間の積分
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the time (t) corresponding to the last quantifiable concentration	投与後0時間から投与後t時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$A\text{-}V_{max}$	Maximal velocity of the atrial inflow	心房収縮期波（A波）の最大流入血流速度
A-VTI	Velocity time integral of the A-waves	心房収縮期波（A波）の流入血流速度と時間の積分
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	Cardiac index	心拍出係数
CL	Total clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン－マンテル－ヘンツェル
CMV	Conventional mechanical ventilation	従来の人工換気
CO	Cardiac output	心拍出量
CPAP	Continuous positive airway pressure	持続的気道陽圧法
CRF	Case report form	症例報告書
CRIB	Clinical risk index for babies	－
CVD	Cardio-vascular dysfunction	－
$E\text{-}A\text{-}V_{mean}$	Mean velocity of the early and atrial inflow	拡張早期波（E波）と心房収縮期波（A波）の平均流入血流速度
E-A-VTI	Velocity time integral of the E- and A-waves	拡張早期波（E波）、心房収縮期波（A波）の流入血流速度と時間の積分
ECG	Electrocardiogram	心電図
$E\text{-}V_{max}$	Maximal velocity of the early inflow	拡張早期波（E波）の最大流入血流速度
E-VTI	Velocity time integral of the E-waves	拡張早期波（E波）の流入血流速度と時間の積分
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FiO_2	Fraction of inspired oxgen	吸気中酸素濃度
F_{rel}	Relative bioavailability	相対的生物学的利用率
FS	Fraction of shortening	左室内径短縮率
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ

略語	英語	日本語
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ－グルタミルトランスペプチダーゼ
HFO	High frequency oscillation	高頻度振動喚気法
HFOV	High frequency oscillatory ventilation	高頻度振動換気法
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IM	Intramuscular	筋肉内
IMV	Intermittent mandatory ventilation	間欠的強制換気法
ITT	Intention-to-treat	－
i.v.	Intravenous	静脈内
IVH	Intraventricular hemorrhage	脳室内出血
Kel	Elimination micro-constant for R-and S-ibuprofen	－
K21	Transformation micro-constant from R to S-ibuprofen	－
6-keto $PGF_{1\alpha}$	6-keto prostaglandin F1α	6-ケトプロスタグランジン$F_{1\alpha}$
LA	Left Atrium	左心房
LVD	Left ventricular diameter in diastole	拡張期左室径
LVS	Left ventricular diameter in systole	収縮期左室径
MAP	Mean airway pressure	平均気道圧
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/J	ICH国際医薬用語集日本語版
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MRT	Mean Residence Time	平均滞留時間
nCPAP	Nasal continuous positive airway pressure	経鼻持続的気道陽圧法
NCPAP		
NDPAP	Nasal directional Positive Airway Pressure	経鼻呼気吸気変換方式気道陽圧法
NEC	Necrotizing enterocolitis	壊死性腸炎
NS	Not significant	有意差なし
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OTC	Over the counter drug	一般用医薬品
PA	Pulmonary artery	肺動脈
$PaCO_2$	Partial arterial pressure of carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PaO_2	Partial arterial pressure of oxygen	動脈血酸素分圧
PDA	Patent ductus arteriosus	動脈管開存症
PEEP	Positive end expiratory pressure	呼気終末陽圧
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E_2
$PGF_{2\alpha}$	Prostaglandin F2α	プロスタグランジ$F_{2\alpha}$
PIP	Peak inspiratory pressure	最高気道内圧
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Prefered term	基本語
PV-VTI	Pulmonary valve flow velocity time integral	肺動脈弁血流速度と時間の積分
R	Proportion of R-ibuprofen transformed into S-ibuprofen	R-イブプロフェンからS-イブプロフェンへの変換比率

略語	英語	日本語
RDS	Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群
RI	Resistance index	抵抗指数
RR	Respiratory rate	呼吸回数
RSVP	Right systolic vetricular pressure	右心室収縮期圧
SaO_2	Arterial oxgen saturation	動脈血酸素飽和度
S.D.	Standard deviation	標準偏差
SD		
SIMV	Synchronized intermittent mandantory ventilation	同期式間欠的強制換気
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO_2	Percutaneous oxgen saturation	酸素飽和度
$T_{1/2}$	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
TI	Tricuspid insufficiency	三尖弁閉鎖不全
T_{max}	Time to reach the maximum plasma concentration	最高血中濃度到達時間
TXB_2	Tromboxane B2	トロンボキサンB2
V	Volume of distribution of both R and S-ibupurofen	R-及びS-イブプロフェンの分布容積
V_3	Volume of distribution in the peripheral compartment	末梢コンパートメントにおける分布容積
V_c	Volume of distribution in the central compartment	セントラルコンパートメントにおける分布容積
Vd	Volume of distribution	分布容積
V_{max}	Maximal flow velocity	最大血流速度
V_{mean}	Mean flow velocity	平均血流速度
V_t	Volume of distribution in the pseudo steady state	定常状態における見かけの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution in the steady state	定常状態における分布容積
α	Rate constant of the α phase	α相の速度定数
β	Rate constant of the β phase	β相の速度定数

読み替え表

英語	日本語
Bounding pulse	拍動
Hyperdynamic precordium	前胸部高心拍出量
Pulmonary edema	肺浮腫
Increased cardiac silhouette	心陰影増加
Systolic murmur	収縮期心雑音

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6.1-1 に示した。

日本人未熟児動脈管開存症（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）を「評価資料」とし、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）、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）、外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（試験番号：[redacted]）、外国人健康被験者を対象とした薬物動態試験（試験番号：[redacted]）、外国人未熟児を対象とした予防的及び治療的投与時の薬物動態試験（試験番号：[redacted]）、及び外国人未熟児 PDA 患者を対象とした薬力学的及び薬物動態試験［2 試験（試験番号：[redacted]）］を「参考資料」として記載した。

2.7.6.1 臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧表

試験の種類（実施国）	試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	投与方法 投与経路	投与回数	投与例数	試験の進行状況／報告書の種類	資料番号 資料区分
オープンラベル試験（日本）	SJP-0129/3-01	有効性、安全性及び薬物動態の検討	オープンラベル第III相試験	在胎期間32週未満の未熟児PDA	イブプロフェンL-リシン10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）を15分以上1時間以内に24時間間隔で静脈内投与	3回投与	20例	完了／完全な報告書	5.3.5.2-1 評価
二重盲検比較試験（米国他）	FCR-00-01/CB88	有効性、安全性及び薬物動態の検討	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較 第III相試験	在胎期間30週以下の未熟児PDA	イブプロフェンL-リシン10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）又はプラセボを24時間間隔で10～15分かけて静脈内投与	3回投与	イブプロフェンL-リシン：68例 プラセボ：68例 （計136例）	完了／完全な報告書	5.3.5.1-1 参考
無作為化比較試験（ベルギー）	FCR-00-01/CB88A	有効性及び安全性の検討	インドメタシン／無治療対照 無作為化 非盲検 群間比較 第III相試験	在胎期間33週以下の未熟児PDA	イブプロフェンD,L-リシン10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）を24時間間隔、インドメタシンを0.2 mg/kgを12時間間隔で、それぞれ15分かけて静脈内投与	3回投与	イブプロフェンD,L-リシン：73例 インドメタシン：73例 無治療 ：64例 （計210例）	完了／完全な報告書	5.3.5.1-2 参考
二重盲検比較試験（ベルギー）	FCR-00-01/CB88B	予防効果及び安全性の検討	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較 第III相試験	在胎期間30週以下の未熟児	イブプロフェンD,L-リシン10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（いずれもイブプロフェンとして）又はプラセボを24時間間隔で15分かけて静脈内投与。予防投与後に動脈管が開存している場合、インドメタシン（0.2 mg/kgを12時間間隔で3回）又はイブプロフェンD,L-リシン（用法・用量は予防投与と同様）を投与。	3回投与	イブプロフェンD,L-リシン：215例 プラセボ ：218例 （合計433例）	完了／完全な報告書	5.3.5.4-1 参考

2.7.6 個々の試験のまとめ

試験の種類 （実施国）	試験番号	試験の目的	試験 デザイン	対象	投与方法 投与経路	投与 回数	投与例数	試験の進行状況 ／報告書の種類	資料番号 資料区分
海外第I相試験 （フランス）	[redacted]	薬物動態の検討	オープンラベル 無作為化 クロスオーバー 第I相試験	健康 被験者	イブプロフェン5 mg/kg又はイブプロフェンD,L-リシン5 mg/kg（イブプロフェンとして）を15分かけて静脈内投与	単回 投与	18例	完了／ 完全な報告書	5.3.1.2-1 参考
薬物動態試験 （オーストリア）	[redacted]	薬物動態の検討	オープンラベル 第I/IV相試験	健康 被験者	イブプロフェン400 mg/50 mLを15分かけて静脈内投与	単回 投与	12例	完了／ 簡易な報告書	5.3.3.1-1 参考
薬物動態試験 （フランス）	[redacted]	薬物動態の検討	オープンラベル プラセボ対照 無作為化 比較試験	在胎期間 28週未満の 未熟児	イブプロフェン10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kgを24時間間隔で静脈内投与。3回目予防投与後24時間で心臓超音波検査にてPDAと診断された場合は、イブプロフェンを治療的に投与。	3回 投与	イブプロフェンの投与例数として 予防：52例 治療：10例 （計62例）	完了／ 簡易な報告書	5.3.3.5-1 参考
薬力学的／ 薬物動態試験 （ドイツ）	[redacted]	薬力学的／ 薬物動態の検討	オープンラベル 第II相試験	在胎期間 28週未満の 未熟児PDA	イブプロフェン10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kgを24時間間隔で15分かけて静脈内投与（1コース）。動脈管が閉鎖しない又は再開した場合は2コース目を実施し、最終的に手術を施行。	3回 投与	15例	完了／ 完全な報告書	5.3.4.2-1 参考
薬力学的／ 薬物動態試験 （フランス）	[redacted]	薬力学的／ 薬物動態の検討	オープンラベル 第II相試験	在胎期間 32週未満の 未熟児PDA	イブプロフェン10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kgを24時間間隔で15分かけて静脈内投与	3回 投与	34例	完了／ 完全な報告書	5.3.4.2-2 参考

2.7.6.2 外国人健康成人被験者を対象とした海外第 I 相試験（[redacted]）

.....5.3.1.2-1

外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験の概要

項目	内容
試験の標題	健康男性志願者 18 例での 15 分以内の単回静脈内投与による 2 種類のイブプロフェン製剤の海外第 I 相試験
試験番号	[redacted]
試験の目的	健康男性志願者 18 例を対象に、イブプロフェン 5 mg/kg を 15 分かけて静脈内投与したときの 2 種類のイブプロフェン製剤の生体内利用率を比較する。
試験デザイン	単施設、オープンラベル、無作為化、2 剤 2 期のクロスオーバー、第 I 相試験
対象	［選択基準］ 1) 年齢が 18 歳から 45 歳までの 18 例の健康成人志願者 2) 男性 3) コーカサス系 4) 体重が 65～80 kg 以内、[redacted]により提案された体格の理想体重の 15%以内の者 5) 広範囲な臨床評価（詳細な病歴や完全な身体的検査）、心電図（ECG）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）の結果、正常範囲内及び/又は臨床的に問題なく、正常と判断された者 6) 非喫煙者（又は 1 日 10 本未満の者） 7) 食習慣が正常の者 8) 文書同意が可能な者 9) 生物医学研究に関するフランス法に従い社会保障に登録された者 ［除外基準］ 1) 治験責任医師の判断により、危険に曝す又は治験薬の取り扱いを変更する可能性のある主な合併症/精神疾患の既往歴又は手術歴を有した者 2) 静脈の状態が不良であった者 3) 急性又は慢性全身性疾患又は障害を有した者 4) 少なくとも薬物に対する過敏症（異常な薬物反応、特異体質又は喘息）の既往歴を有した者 5) 鎮静剤、催眠薬、精神安定薬又は他の中毒性薬物を定期的に使用していた者 6) 徴候や症状がある、臨床検査値が健康志願者として臨床的に問題のない正常範囲内を超えていた者 7) アルコール依存の傾向（急性又は慢性依存の既往又は発症、1 日あたりアルコール 45 g 以上）であった者 8) お茶、コーヒー、チョコレート、及び/又はカフェイン含有飲料（1 日あたり>5 杯又は 1 日あたりカフェインおよそ 500 mg）を大量に飲んだ者 9) HIV 抗体、C 型肝炎抗体、B 型肝炎表面抗原及び/又は B 型肝炎コア抗体が陽性であった者 10) 試験開始前 1 年以内に血液製剤又は血漿製剤を投与された者 11) 試験開始前 3 ヵ月以内に血液を提供した者、試験期間中又は試験終了後 3 ヵ月以内に提供予定であった者 12) 試験に影響を与える試験開始前 1 ヵ月以内に薬物（OTC を含む）を投与された者

表 2.7.6.2-1　試験の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	13) 試験開始前 3 ヵ月以内に肝ミクロソーム酵素を誘導又は阻害する薬物を投与された者 14) フランス保健局の健康志願者登録での除外期間内であった者 15) 治験責任医師の判断により、試験期間中、遵守しない又は非協力的な可能性があった者 16) 行政又は法的裁定により自由を失った者又は後見下であった者 17) 文書同意の意思がなかった者 18) 緊急時に連絡できなかった者 19) 試験期間中、激しい身体活動を予定していた者
試験薬	［被験薬］Orphan Europe 社製イブプロフェン静注製剤 ［対照薬］イブプロフェン D,L-リシン筋注製剤
用法・用量	イブプロフェンとして 5 mg/kg を 15 分かけて単回静脈内投与した。
投与回数	単回
前値治療法及び併用療法	除外基準に記載した前治療法は併用禁止とした。治験参加期間中、有害事象の治療に必要な薬物を除き、併用禁止とした。
症例数	目標症例数　　：18 例 組み入れ例数　　：18 例 完了例数　　：18 例 薬物動態解析対象例数：18 例 安全性解析対象例数　：18 例
評価項目／基準	［薬物動態］R-及び S-イブプロフェン並びにイブプロフェンラセミ体の血漿中濃度、薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$T_{1/2}$ 及び F_{rel}） （採血）投与前、並びに投与後 5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、40 分、50 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、10 時間及び 12 時間 ［安全性］有害事象、身体的検査、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査
統計解析法	被験者の人口統計学的特性及び有害事象を要約した。 R-イブプロフェン及び S-イブプロフェンの薬物動態パラメータを要約した。C_{max} 及び AUC は対数変換後、分散分析（ANOVA）を用いて解析した。製剤間の差に対する 90%信頼区間は C_{max} 及び AUC の個体内比の対数変換後の幾何平均を用いて算出した。 バイタルサイン、ECG パラメータ、有害事象及び臨床検査を投与群別、試験日別及び時期別に要約した。
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

1) 症例の内訳

同意取得例は 19 例、組み入れ例数及び完了例数はいずれも 18 例であった。中止例はなかった。

2) 人口統計学的特性

外国人健康被験者における人口統計学的特性の要約統計量を表 2.7.6.2-2 に示した。

年齢（以下、平均値±標準偏差）は 27.3±6.6 歳、体重は 71.8±4.3 kg、身長は 178.1±4.6 cm であった。性別は全例男性であった。

表 2.7.6.2-2　外国人健康被験者における人口統計学的特性の要約統計量

項目	N=18
年齢(歳) 平均値±標準偏差	 27.3±6.6
性別 男性 女性	 18(100%) 該当せず
体重(kg) 平均値±標準偏差	 71.8±4.3
身長(cm) 平均値±標準偏差	 178.1±4.6
クレアチニンクリアランス(mL/min) 平均値±標準偏差	 83.04±12.72

CTD5.3.1.2-1 Table 2 を改変

3) 用法・用量

被験薬及び対照薬ともにイブプロフェンとして 5 mg/kg を単回静脈内投与した。

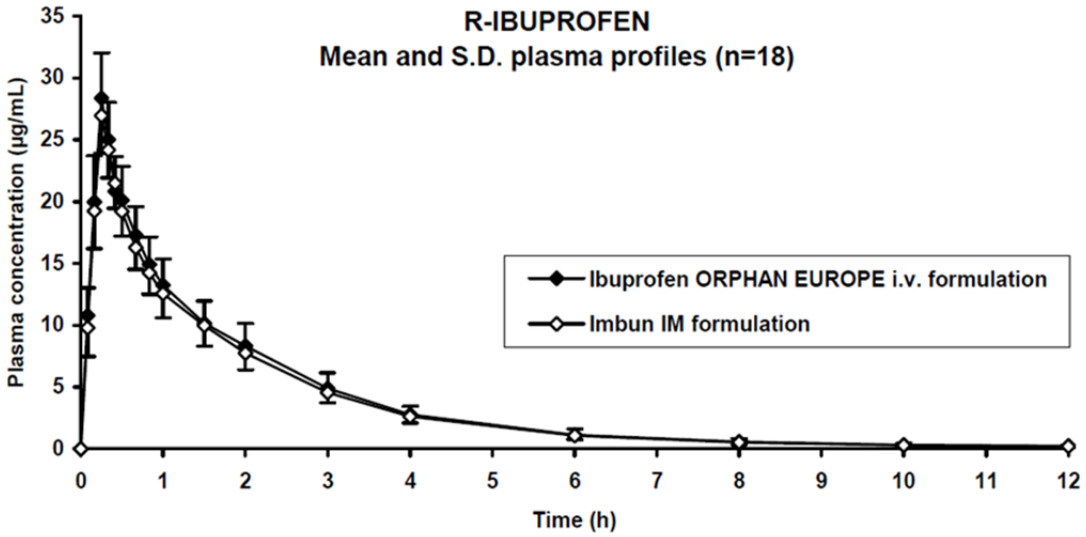
4) 薬物動態

(1) 血漿中イブプロフェン濃度及び薬物動態パラメータ

外国人健康被験者における被験薬及び対照薬投与後の血漿中 R-イブプロフェン濃度及び血漿中 S-イブプロフェン濃度の推移図をそれぞれ図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2 に、R-及び S-イブプロフェンの薬物動態パラメータの要約統計量をそれぞれ表 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-4 に示した。

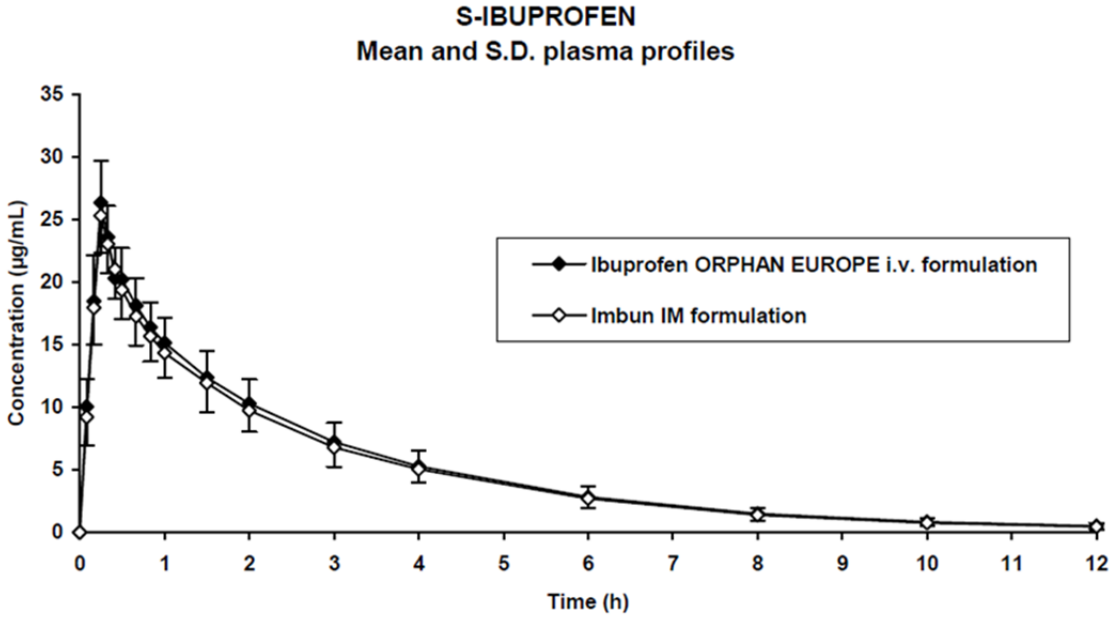
R-及び S-イブプロフェンの薬物動態パラメータでは、被験薬及び対照薬の F_{rel}（以下、平均値±標準偏差）は、R-イブプロフェンでは 1.06±0.17、S-イブプロフェンでは 1.05±0.08 であった。

図 2.7.6.2-1　外国人健康被験者における被験薬及び対照薬投与後の
血漿中 R-イブプロフェン濃度の推移図



［CTD5.3.1.2-1 Figure 1 から引用］

図 2.7.6.2-2　外国人健康被験者における被験薬及び対照薬投与後の
血漿中 S-イブプロフェン濃度の推移図



［CTD5.3.1.2-1 Figure 2 から引用］

表 2.7.6.2-3　外国人健康成人被験者における R-イブプロフェンの薬物動態パラメータ

R-イブプロフェン (N=18)	要約統計量	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (min)	AUC_{0-t} (μg/mL･hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg/mL･hr)	$T_{1/2}$ (hr)
Orphan Europe 社製イブプロフェン静注製剤 (被験薬)	平均値	28.380		45.72	46.68	3.04
	標準偏差	3.678	15-20#	7.77	7.92	0.94
	中央値	28.005	15	45.23	46.32	2.85
イブプロフェン D,L-リシン筋注製剤(対照薬)	平均値	27.279		43.41	44.43	3.27
	標準偏差	2.830	15-20#	5.11	5.15	1.52
	中央値	26.539	15	44.94	45.71	2.64
ANOVA		0.3054 [a]	0.3750 [b]	0.2171 [a]	0.2488 [a]	0.3856 [c]
90%信頼区間		0.98-1.10		0.98-1.11	0.98-1.11	

#：最小値－最大値

a：ANOVA(対数変換値)

b：Wilcoxon 符号順位検定(実測値)

c：ANOVA(実測値)

CTD5.3.1.2-1 Table 3 を改変

表 2.7.6.2-4　外国人健康成人被験者における S-イブプロフェンの薬物動態パラメータ

S-イブプロフェン (N=18)	要約統計量	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (min)	AUC_{0-t} (μg/mL･hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg/mL･hr)	$T_{1/2}$ (hr)
Orphan Europe 社製イブプロフェン静注製剤 (試験薬)	平均値	26.469		61.30	63.06	2.35
	標準編差	3.191	15-25#	10.82	11.61	0.31
	中央値	26.664	15	61.86	63.14	2.33
イブプロフェン D,L-リシン筋注製剤(対照薬)	平均値	25.657		58.63	60.20	2.29
	標準編差	2.779	15-20#	9.64	10.33	0.27
	中央値	26.390	15	61.76	63.45	2.32
ANOVA		0.3268 [a]	1.0000 [b]	$P < 0.05$ [a]	$P < 0.05$ [a]	0.1989 [c]
90%信頼区間		0.98-1.08		1.01-1.08	1.01-1.08	

#：最小値－最大値

a：ANOVA(対数変換値)

b：Wilcoxon 符号順位検定(実測値)

c：ANOVA(実測値)

CTD5.3.1.2-1 Table 4 を改変

(2) 薬物動態の結論

Orphan Europe 社製イブプロフェン静注製剤及びイブプロフェン D,L-リシン筋注製剤は R-及び S-イブプロフェンのいずれにおいても薬物動態は類似していた。

5) 安全性

(1) 有害事象

外国人健康被験者における有害事象の要約及び因果関係別有害事象発現件数の要約をそれぞれ表 2.7.6.2-5 及び表 2.7.6.2-6 に示した。

被験薬群及び対照薬群における有害事象発現率はいずれも 17%であった。

身体的検査、バイタルサイン、ECG 及び臨床検査では投与前後で大きな変化は認められなかった。有害事象は 18 例中 4 例に 7 件認められ、その内訳は被験薬では 3 例 4 件、対照薬では 3 例 3 件であった。主な有害事え象は軽度～中等度の buring sensation along the vein of injection（被験薬 2 件、対照薬 2 件の計 4 件）で、因果関係はいずれも「おそらく関連あり」であった。その他の有害事象は、頭痛（被験薬 1 件）が「おそらく関連なし」、耳感染（対照薬 1 件）及び vagal malaise（被験薬 1 件）がいずれも「関連なし」であった。

表 2.7.6.2-5　外国人健康成人被験者における有害事象の要約

1 件以上の有害事象を発現した被験者	Orphan Europe 社製イブプロフェン製剤(被験薬)(N=18)	イブプロフェン D,L-リシン筋注製剤(対照薬)(N=18)
n(被験者 No.)	3(No.[redacted], [redacted], [redacted])	3(No.[redacted], [redacted], [redacted])
%	17%	17%

n：有害事象発現例数

CTD5.3.1.2-1 Table 5 を改変

表 2.7.6.2-6　外国人健康成人被験者における因果関係別有害事象発現件数の要約

因果関係	Orphan Europe 社製イブプロフェン製剤(被験薬)(N=18)		イブプロフェン D,L-リシン筋注製剤(対照薬)(N=18)	
	n(被験者 No.)	有害事象発現件数	n(被験者 No.)	有害事象発現件数
おそらく関連あり	2(No.[redacted], [redacted])	2	2(No.[redacted], [redacted])	2
おそらく関連なし	1(No.[redacted])	1	0	0
関連なし	1(No.[redacted])	1	1(No.[redacted])	1

Probable：おそらく関連あり、Unlikely：おそらく関連なし、Unrelated：関連なし

n：有害事象発現例数

CTD5.3.1.2-1 Table 6 を改変

(2) 安全性の結論

Orphan Europe 社製イブプロフェン静注製剤 5 mg/kg 単回静脈内投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.3 外国人健康成人被験者を対象とした薬物動態試験（[redacted]）

.....5.3.3.1-1

外国人健康被験者を対象とした薬物動態試験の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験の概要

項目	内容
試験の標題	健康被験者における単回静脈内投与後の生体内利用率の検討
試験番号	[redacted]
試験の目的	イブプロフェン 400 mg を 15 分かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータを検討する。
試験デザイン	オープンラベル、第 I/IV 相試験
対象	年齢が 19～45 歳の 12 例の健康志願者（男性・女性）で、試験組み入れ時の体重が正常（正常体重±10%）の者 ［選択基準］ 1) 情報提供後、自由意思により参加した者 2) 重大な病歴のなかった者 3) 身体的検査で重大な所見がなく、ECG が正常であった者 4) 臨床検査で重大な所見がなかった者 ［除外基準］ 1) 組み入れ前の検査中に異常所見があった者 2) 気管支喘息を有した者 3) ECG の異常所見があった者 4) 高血圧症及び低血圧症を有した者 5) 試験開始前の直近 2 週間以内に臨床的に重大な疾患を有した者 6) 腎不全及び肝不全を有した者 7) 胃腸不全を有した者 8) アレルギーを有した者 9) 精神疾患を有した者 10) 虫垂切除術を除き、胃腸管の手術を受けた者 11) 凝固障害を有した者 12) 試験開始前 1 週間以内に薬物を投与された者 13) 試験開始前の直近 30 日以内に他の試験に参加した者 14) 試験開始前 8 週間以内に献血（450 mL）に参加した者 15) 平均的なスポーツ活動を超えた者 16) 薬物依存及びアルコール依存であった者 17) 平均的な喫煙レベルを超えた者 18) HIV 検査で陽性であった者 19) 直近 8 週間以内に献血を受けた者 20) 女性の場合、妊娠検査で陽性、授乳中の者
試験薬	イブプロフェン溶液 400 mg/50 mL
用法・用量	イブプロフェン溶液 400 mg/50 mL を 15 分かけて単回静脈内投与した。
投与回数	単回
症例数	12 例

表 2.7.6.3-1　試験の概要（続き）

項目	内容
評価項目／基準	［薬物動態］血漿中イブプロフェン濃度 （採血）投与前、並びに投与後 5 分、10 分、15 分、20 分、25 分、30 分、40 分、50 分、60 分、90 分、120 分、180 分、240 分、360 分及び 480 分 ［安全性］有害事象、体温、脈拍数、血圧、ECG、身体的検査及び臨床検査
統計解析法	薬物動態パラメータはモデル非依存解析及び線形 2-コンパートメントモデル解析を用いて算出した。 モデル非依存解析：$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、MRT、CL、V_t、V_{ss}、$T_{1/2}$ 線形 2-コンパートメントモデル解析：α、$T_{1/2}(\alpha)$、β、$T_{1/2}(\beta)$、V_c、V_3、V_{ss}、CL、AUC、C_{max}、MRT_{tot}
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	19[redacted] 年 [redacted] 月

1) 人口統計学的特性

年齢（以下、平均値±標準偏差）は 26.6±4.4 歳、体重は 67.8±12.2 kg、身長は 175.2±10.6 cm であった。性別は男女ともに 6 例であった。

2) 用法・用量

イブプロフェン 400 mg を単回静脈内投与した。

3) 薬物動態

(1) 血漿中イブプロフェン濃度

外国人健康被験者における血漿中イブプロフェン濃度の要約統計量及び推移図をそれぞれ表 2.7.6.3-2 及び図 2.7.6.3-1 に示した。

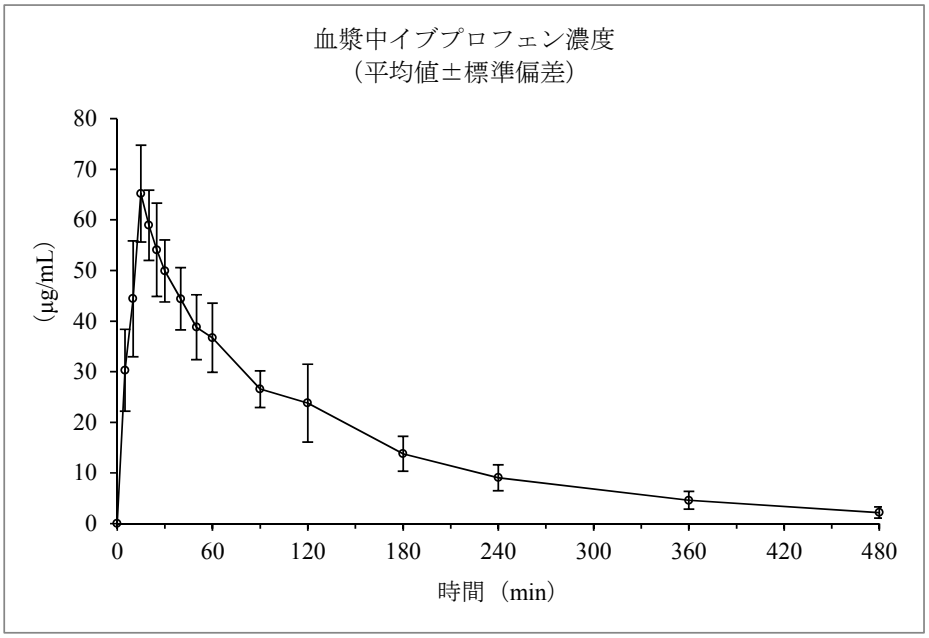
血漿中イブプロフェン濃度は、投与後 15 分で 65.19±9.57 μg/mL に達した後、緩やかに減少した。

表 2.7.6.3-2　外国人健康被験者における血漿中イブプロフェン濃度の要約統計量

時間(min)	平均値	標準偏差
0	0.00	-
5	30.28	8.08
10	44.42	11.43
15	65.19	9.57
20	58.95	6.94
25	54.08	9.22
30	49.91	6.14
40	44.40	6.16
50	38.80	6.43
60	36.72	6.84
90	26.57	3.63
120	23.80	7.68
180	13.80	3.46
240	9.05	2.54
360	4.60	1.76
480	2.18	1.10

N=12、単位：μg/mL、CTD5.3.3.1-1 Appendix I Table 9を改変

図 2.7.6.3-1　外国人健康被験者における血漿中イブプロフェン濃度の推移図



［CTD5.3.3.1-1 Figure 6 を改変］

(2) モデル非依存解析

外国人健康被験者におけるイブプロフェンのモデル非依存薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-3 に示した。

C_{max}（以下、平均値±標準偏差）は 66.07±8.99 μg/mL、$AUC_{0-\infty}$は 7789.63±1551.43 μg・min/mL、$T_{1/2}$ は 108.35±14.12 分、MRT は 137.83±21.34 分、V_t は 8.22±1.50 L、V_{ss} は 7.21±1.12 L、CL は 53.06±9.58 mL/min であった。

表 2.7.6.3-3　モデル非依存による薬物動態パラメータの要約統計量

	$AUC_{0-\infty}$ (μg・min/mL)	C_{max} (μg/mL)	MRT (min)	CL (mL/min)	V_t (L)	V_{ss} (L)	$T_{1/2}$ (min)
平均値	7789.63	66.07	137.83	53.06	8.22	7.21	108.35
標準偏差	1551.43	8.99	21.34	9.58	1.50	1.12	14.12

N=12、CTD5.3.3.1-1 Table 2 を改変

(3) 線形 2-コンパートメントモデルによる解析

外国人健康被験者におけるイブプロフェンの速度パラメータ、分布容積及び線形 2-コンパートメントモデルによる薬物動態パラメータの要約統計量をそれぞれ表 2.7.6.3-4、表 2.7.6.3-5 及び表 2.7.6.3-6 に示した。

C_{max}（以下、平均値±標準偏差）は 69.16±8.02 μg/mL、AUC は 7267±1337 μg・min/mL、$T_{1/2}(\alpha)$は 5.79±6.65 分、$T_{1/2}(\beta)$は 88.08±11.40 分、MRT_{tot} は 121.77±15.96 分、V_{ss} は 6.76±0.91 L、CL は 56.78±10.52 mL/min であった。

表 2.7.6.3-4　外国人健康被験者におけるイブプロフェンの速度パラメータの要約統計量

	α(L/min)	$T_{1/2}$(α)(min)	β(L/min)	$T_{1/2}$(β)(min)
平均値	1.11	5.79	0.01	88.08
標準偏差	1.30	6.65	0.00	11.40

N=12、CTD5.3.3.1-1 Table 3 を改変

表 2.7.6.3-5　外国人健康被験者におけるイブプロフェンの分布容積の要約統計量

	V_c(L)	V_3(L)	V_{ss}(L)	V_{ss}(L/kg)
平均値	3.09	3.67	6.76	0.10
標準偏差	2.03	1.69	0.91	0.01

N=12、CTD5.3.3.1-1 Table 4 を改変

表 2.7.6.3-6　外国人健康被験者におけるイブプロフェンの線形 2-コンパートメントモデル解析による薬物動態パラメータの要約統計量

	CL (mL/min)	AUC (μg・min/mL)	C_{max} (μg/mL)	MRT_{tot} (min)
平均値	56.78	7267	69.16	121.77
標準偏差	10.52	1337	8.02	15.96

N=12、CTD5.3.3.1-1 Table 5 を改変

4) 安全性

有害事象（自覚症状及び他覚所見）は認められなかった。

2.7.6.4 外国人未熟児を対象とした予防的及び治療的投与時の薬物動態試験（[redacted]）

.....5.3.3.5-1

外国人未熟児を対象とした予防的及び治療的投与時の薬物動態試験の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験の概要

項目	内容
試験の標題	在胎期間 28 週未満の未熟児における動脈管開存症の外科的結紮術の施行率に対するイブプロフェンの予防的及び治療的静脈内投与の影響を比較するための多施設・無作為化・比較試験
試験番号	[redacted]
試験の目的	在胎期間 28 週未満の未熟児におけるイブプロフェン鏡像異性体の薬物動態パラメータを評価し、薬物動態パラメータ並びに在胎期間、性別、出生時体重、3 日目の体重、出生時・3 日目の血清クレアチニン、及び出生前のグルココルチコイド及び/又はインドメタシンの母体への投与の関係を評価する。
試験デザイン	多施設、オープンラベル、プラセボ対照、無作為化、比較試験
対象	在胎期間 28 週未満かつ生後 6 時間未満の未熟児
試験薬	2 mL のアンプルにイブプロフェン 10 mg 又はプラセボを含有する無色の溶液
用法・用量	イブプロフェン 10 mg/kg、5 mg/kg 及び 5 mg/kg を 24 時間間隔で静脈内投与した。3 回目予防投与 24 時間後の心臓超音波検査で PDA と診断された場合は、イブプロフェンを予防投与と同じ用法で治療的に投与した。
投与回数	3 回
症例数	投与例数　　：62 例（予防投与例数 52 例、治療的投与例数 10 例） 薬物動態解析対象例数：62 例（予防投与例数 52 例、治療的投与例数 10 例）
評価項目／基準	［薬物動態］イブプロフェン S 体、R 体の血漿中濃度 （採血）3 回目予防投与直後及び投与後 48 時間。治療的投与の場合は、3 回目治療的投与直後又は投与後 24 時間。
統計解析法	薬物動態パラメータは、利用可能な共変量［在胎期間、性別、出生時体重、3 日目の体重、出生時及び 3 日目の血清クレアチニン、出産前のグルココルチコイド及び/又はインドメタシンの母体への投与、投与の種類（予防・治療）］を含めた母集団薬物動態モデル（最終モデル）を用いて算出した。

1) 人口統計学的及び他の基準値の特性

外国人未熟児における人口統計学的及び他の基準値の特性の要約統計量を表 2.7.6.4-2 に示した。

体重（以下、平均値）は出生時及び 3 日目でそれぞれ 0.855 及び 0.823 kg、血清クレアチニンは出生時及び 3 日目でそれぞれ 67.2 及び 102.7 μmol/L、在胎期間は 26.615 週であった。また、性別は男性 33 例、女性 29 例、出産前のグルココルチコイド及び/又はインドメタシン投与の有無は「有」が 47 例、「無」が 15 例であった。

表 2.7.6.4-2　外国人未熟児における人口統計学的及び他の基準値の特性の要約統計量

		出生時体重(kg)	血清クレアチニン(μmol/L)		在胎期間(週)	性別(男/女)	出産前の薬剤[a](有/無)	3 日目の体重(kg)
			出生時	3 日目				
合計(N=62)	平均値	0.855	67.2	102.7	26.615	33/29	47/15	0.823
	範囲	0.3-1.32	31-155	49-261	24-27.9			0.38-1.175
予防投与(N=52)	平均値	0.853	68.827	102.49	26.752	26/26	40/12	0.823
	範囲	0.3-1.32	31-155	58-161.5	24-27.9			0.38-1.175
治療的投与(N=10)	平均値	0.866	58.6	104	25.9	7/3	7/3	0.828
	範囲	0.694-1.05	40-87	49-261	24.3-27.6			0.693-0.996

a：出産前のグルココルチコイド及び/又はインドメタシン

CTD5.3.3.5-1 Table 1 を改変

2) 薬物動態

(1) イブプロフェンの S-体及び R-体の血漿中濃度

外国人未熟児におけるイブプロフェン 3 回投与後の S-体及び R-体の血漿中濃度の要約統計量を表 2.7.6.4-3 に示した。

3 回目投与直後の S 体の平均血漿中濃度（予防投与及び治療投与でそれぞれ 34.98 及び 32.5 μg/mL）は、R 体の平均血漿中濃度（予防投与及び治療投与でそれぞれ 7.51 及び 7.9 μg/mL）の約 4.5 倍であった。その後、S 体の割合は増加し、3 回目の予防投与後 48 時間における S 体の平均血漿中濃度は R 体より約 38 倍高く、また 3 回目の治療投与後 24 時間における S 体の平均血漿中濃度は R 体より約 115 倍高かった。

表 2.7.6.4-3　外国人未熟児におけるイブプロフェン 3 回投与後のイブプロフェンの S-体及び R-体の血漿中濃度の要約統計量

投与目的	採血時間	要約統計量	S-体（μg/mL）	R-体（μg/mL）
予防投与	3 回目投与直後	例数	46	46
		平均値	34.98	7.51
		標準偏差	14.62	8.59
	3 回目投与 48 時間後	例数	42	43
		平均値	17.86	0.47
		標準偏差	12.20	1.14
治療投与	3 回目投与直後	例数	6	6
		平均値	32.5	7.9
		標準偏差	10.6	6.2
	3 回目投与 24 時間後	例数	5	4
		平均値	34.4	0.3
		標準偏差	13.5	0.2

CTD5.3.3.5-1 Table 2 を改変

(2) 薬物動態解析

a) 母集団薬物動態解析

外国人未熟児におけるイブプロフェン 3 回予防的静脈内投与後の最終モデルから得られたイブプロフェンの R-体及び S-体の平均薬物動態パラメータ及び個体内変動を表 2.7.6.4-4 に示した。

R-体及び S-体における K21（以下、母平均）は 0.0423/時間、V は 183 mL、S-体における CL は 5.0 mL/h、$T_{1/2}$ は 25.5 時間、R-体における CL は 12.7 mL/h、$T_{1/2}$ は 10.0 時間、R-体から S-体への変換比率（R）は 0.61 であった。

S-体の CL は R-体の CL に比しおよそ 2.5 倍低値で、S-体の $T_{1/2}$ は R-体の $T_{1/2}$ に比し 2.5 倍高値であった。

母平均薬物動態パラメータ Kel、K21 及び V の個体内変動はそれぞれ 109.1%、60.0%及び 101.0%で、その値はやや高値であった。

表 2.7.6.4-4　外国人未熟児におけるイブプロフェン 3 回予防静脈内投与後の最終モデルから得られたイブプロフェンの R-体及び S-体の平均薬物動態パラメータ及び個体内変動

	パラメータ	母平均	個体内変動(%)
R-体及び S-体	θ1(/h)[CI 95%]	0.0272[0.0222,0.0322]	109.1[b][53.7, 144.6]
	θ4[CI 95%]	0.318[0.209,0.427]	
	K21(/h) [CI 95%]	0.0423[0.0356,0.049]	60.0[0, 89.4]
	V(mL)[CI 95%]	183[120,246]	101.0[50, 133.8]
S-体	CL[c](mL/h)[CI 95%]	5.0[4.08,5.66][*a]	算出せず
	$T_{1/2}$[c](h)[CI 95%]	25.5[21.5,31.2]	
R-体	CL[c](mL/h)[CI 95%]	12.7[9.51,15.8][*a]	
	$T_{1/2}$[c](h)[CI 95%]	10.0[8.7,11][*a]	
	R[c][CI 95%]	0.61[0.53,0.69][*a]	

a：Bootstrap 法を用いて算出(結果の適合性を参照)

b：Kel に対する個体内変動(Kel=θ1.EXP((年齢-26.6)*θ4)

c：在胎期間に依存するパラメータ。平均値は在胎期間 26.6 週に相当する。

CTD5.3.3.5-1 Table 3 を改変

次に、外国人未熟児におけるイブプロフェン 3 回治療的静脈内投与後の最終モデルから得られたイブプロフェンの R-体及び S-体の平均薬物動態パラメータ及び個体内変動を表 2.7.6.4-5 に示した。

R-体及び S-体における K21（以下、母平均）は 0.164/時間、V は 183 mL、S-体における CL は 5.0 mL/h、$T_{1/2}$ は 25.5 時間、R-体における CL は 35.0 mL/h、$T_{1/2}$ は 3.6 時間、R は 0.86 であった。

予防投与時及び治療的投与時の薬物動態パラメータのうち K21 並びに R-体の CL 及び $T_{1/2}$ に差異が認められた。治療的投与後の R-体の CL は予防投与後に比しおよそ 2.75 倍高値（35.0 mL/h vs 12.7 mL/h）、治療的投与後の R-体の $T_{1/2}$ は予防投与に比しおよそ 2.75 倍低値であった（3.6 時間 vs 10.0 時間）。

治療的投与後の R は予防投与に比しおよそ 1.4 倍高値であった（0.86 vs 0.61）。

表 2.7.6.4-5　外国人未熟児におけるイブプロフェン 3 回治療的静脈内投与後の最終モデルから得られたイブプロフェンの R-体及び S-体の平均薬物動態パラメータ及び個体内変動

	パラメータ	母平均	個体内変動(%)
R-体及び S-体	θ1(/h)[CI 95%]	0.0272[0.0222,0.0322]	109.1[b][53.7,144.6]
	θ4[CI 95%]	0.318[0.209,0.427]	
	K21(/h) [CI 95%]	0.164[0.131,0.197]	60.0[0,89.4]
	V(mL)[CI 95%]	183[120,246]	101.0[50,133.8]
S-体	CL[c](mL/h)[CI 95%]	5.0[4.08,5.66][a]	算出せず
	$T_{1/2}$[c](h)[CI 95%]	25.5[21.5,31.2]	
R-体	CL[c](mL/h)[CI 95%]	35.0[24.75,50.13][a]	
	$T_{1/2}$[c](h)[CI 95%]	3.6[2.6,4.4]	
	R[c][CI 95%]	0.86[0.82,0.9][a]	

a：Bootstrap 法を用いて算出(結果の適合性を参照)

b：Kel に対する個体内変動(Kel=θ1.EXP((年齢-26.6)*θ4)

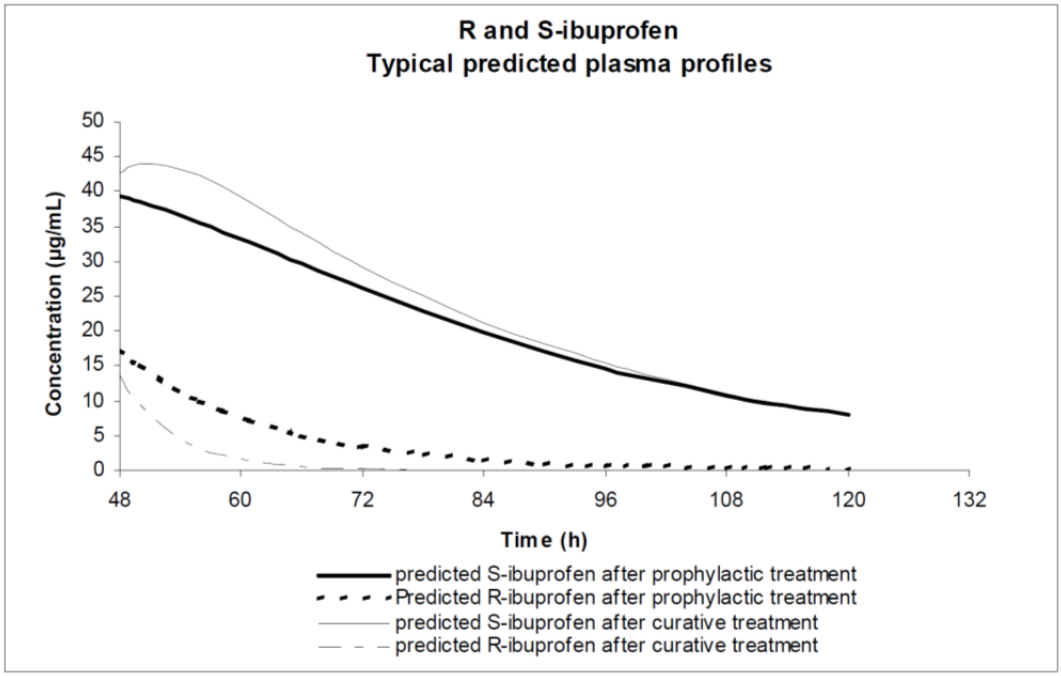
c：在胎期間に依存するパラメータ。平均値は在胎期間 26.6 週に相当する。

CTD5.3.3.5-1 Table 9.19 を改変

更に、外国人未熟児におけるイブプロフェン 3 回投与後の最終モデルから得られたイブプロフェンの R-体及び S-体の平均血漿中濃度の予測プロフィルを図 2.7.6.4-1 に示した。

S-体の血漿中濃度の平均予測値は R-体の血漿中濃度に比し極めて高値で、治療的投与後の R-体の血漿中濃度は予防投与に比し速やかに減少した。

図 2.7.6.4-1　外国人未熟児におけるイブプロフェン 3 回投与後の最終モデルから得られたイブプロフェンの R-体及び S-体の平均血漿中濃度の予測プロフィル



［CTD5.3.3.5-1 Figure 1 から引用］

b) イブプロフェンの R-体及び S-体の薬物動態に対する在胎期間の影響

外国人未熟児におけるイブプロフェン 3 回静脈内投与後の最終モデルから得られた Kel 及び在胎期間の関係を図 2.7.6.4-2 に、在胎期間別 S-体及び R-体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-6 に、S-体及び R-体の在胎期間別平均血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.4-3 及び図 2.7.6.4-4 に示した。

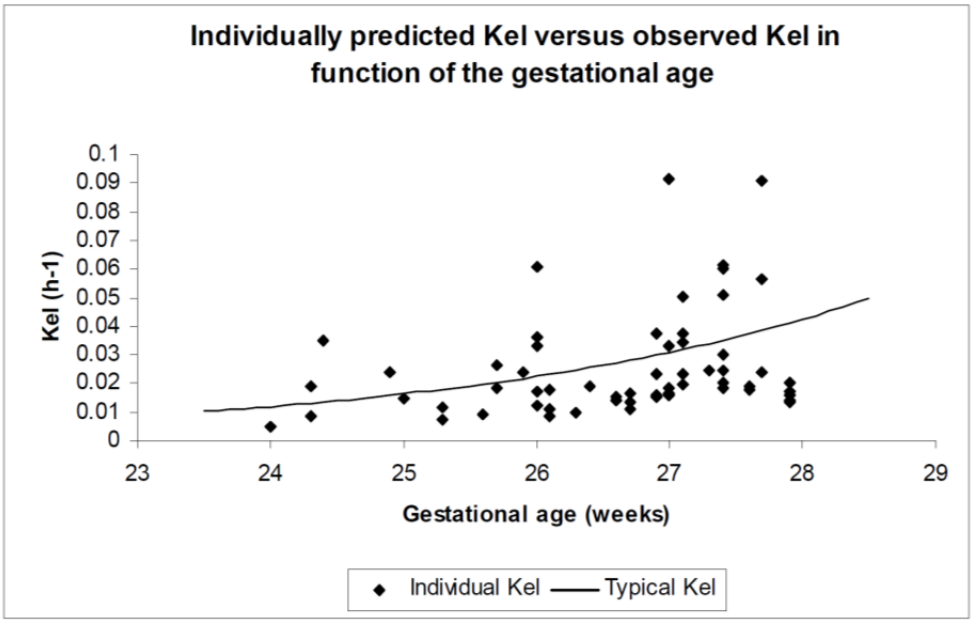
在胎期間の最終モデルへの組み込み後の Kel に対する個体内変動が大きいことが示された。

在胎期間 25 週、26.6 週及び 28 週における S-体の CL（以下、母平均）はそれぞれ 2.99、4.98 及び 7.77 mL/h、$T_{1/2}$ はそれぞれ 42.4、25.5 及び 16.3 時間で、R-体の CL はそれぞれ 10.73、12.72 及び 15.51 mL/h、$T_{1/2}$ はそれぞれ 11.8、10.0 及び 8.2 時間であった。また、在胎期間 25 週、26.6 週及び 28 週における R はそれぞれ 0.72、0.61 及び 0.50 であった。

S-体のクリアランス及び消失半減期は在胎期間の増加に伴いそれぞれ増加及び減少し、R-イブプロフェンも同様の傾向であった。

S-体及び R-体の平均血漿中濃度はいずれも在胎期間の増加に伴い減少した。

図 2.7.6.4-2　外国人未熟児におけるイブプロフェン 3 回静脈内投与後の最終モデルから得られた Kel 及び在胎期間の関係



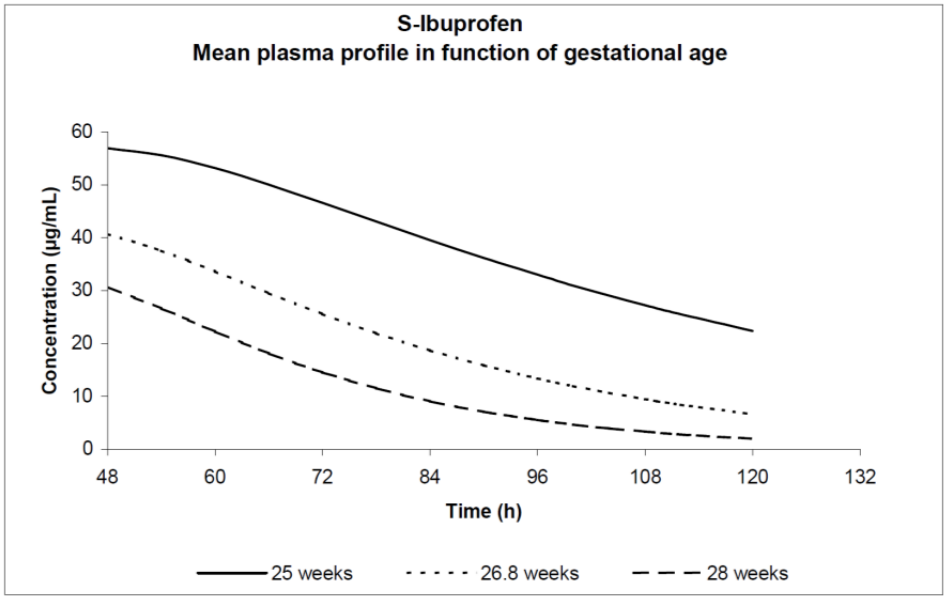
［CTD5.3.3.5-1 Figure 2 から引用］

表 2.7.6.4-6　外国人未熟児におけるイブプロフェン 3 回予防静脈内投与後の最終モデルから得られた在胎期間別 S-体及び R-体の薬物動態パラメータ

		在胎期間		
		25 週	26.6 週	28 週
S-体	CL(mL/h)	2.99	4.98	7.77
	$T_{1/2}$(h)	42.4	25.5	16.3
R-体	CL(mL/h)	10.73	12.72	15.51
	$T_{1/2}$(h)	11.8	10.0	8.2
	R	0.72	0.61	0.50

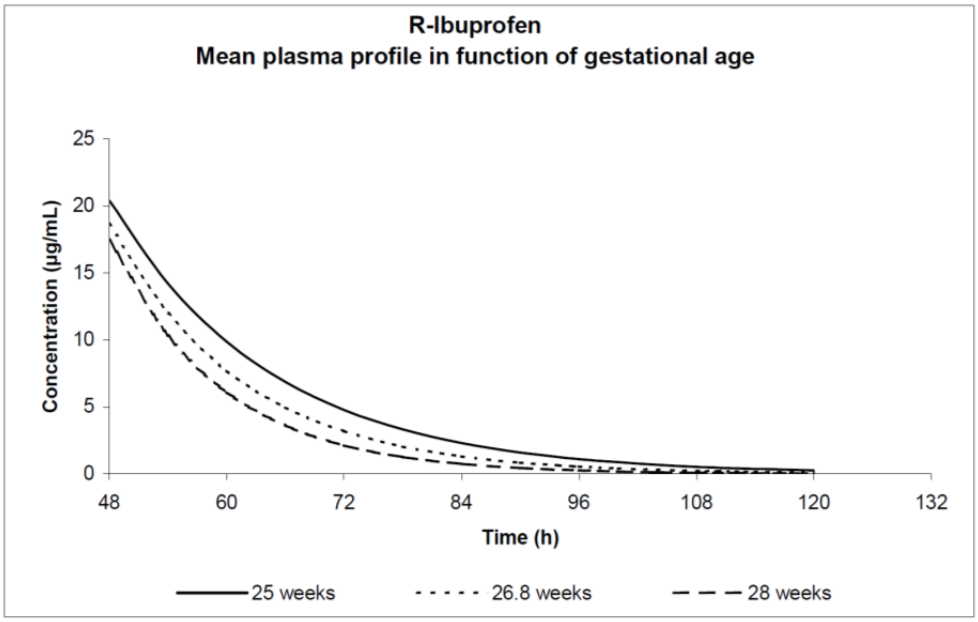
CTD5.3.3.5-1 Table 4 を改変

図 2.7.6.4-3　外国人未熟児におけるイブプロフェン 3 回予防静脈内投与後の最終モデルから得られた S-体の在胎期間別平均血漿中濃度の推移



［CTD5.3.3.5-1 Figure 3 から引用］

図 2.7.6.4-4　外国人未熟児におけるイブプロフェン 3 回予防静脈内投与後の最終モデルから得られた R-体の在胎期間別平均血漿中濃度の推移



［CTD5.3.3.5-1 Figure 4 から引用］

(3) 薬物動態の結論

> 母集団薬物動態モデル（最終モデル）から、イブプロフェン予防投与後の S-体の CL は R-体の CL に比しおよそ 2.5 倍低値であった。

> 母集団薬物動態モデル（最終モデル）から、治療的投与後の S-体の血漿中濃度は予防投与に比し増加し、治療的投与後の R-体の血漿中濃度は予防投与に比し減少した。

> 母集団薬物動態モデル（最終モデル）から、R-体及び S-体のクリアランスはいずれも在胎期間の増加に伴い増加した。

> PDA に対するイブプロフェンの予防投与及び治療的投与については、体重ではなく、早産児の年齢に応じた用量調整をさらに検討する必要がある。

2.7.6.5 外国人未熟児 PDA 患者を対象とした薬力学的及び薬物動態試験（[redacted]）

.....5.3.4.2-1

外国人未熟児 PDA 患者を対象とした薬力学的及び薬物動態試験の概要を表 2.7.6.5-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験の概要

項目	内容
試験の標題	在胎期間 28 週未満の未熟児における肺血流及び左室機能に対する Pedea®の治療的投与の影響を検討するための単施設・オープン試験
試験番号	[redacted]
試験の目的	［主目的］ 生後 2 又は 3 日目の未熟児 PDA を対象として、Pedea®の治療的投与による肺高血圧症の誘発を検討する。 ［副目的］ · 在胎期間 28 週未満の未熟児（生後 2 又は 3 日目）における血行動態学的に重大な PDA の罹患率 · Pedea®の治療前、治療中及び治療後の左室収縮機能及び拡張機能の評価 · PDA における左室の容量負荷の評価 · Pedea®治療中の PDA 閉鎖の経時的変化 · 血漿中イブプロフェン立体異性体（R 体、S 体）濃度の評価
試験デザイン	オープンラベル、第 II 相試験
対象	在胎期間 28 週未満で、ドイツの規制に従い親の文書同意を得た者 ［選択基準］ 1) 生後 24～72 時間の新生児 2) カラードプラ法により動脈管を介した左右短絡路及び/又は肺動脈逆流が確認された者 3) 血行動態学的に重大な PDA の以下の定義のうち 1 つ以上を満たした者 – 左房径/大動脈径比（LA/Ao 比）>1.4 – 前脳大動脈における拡張期血流の減少（RI>0.8）又はパルスドプラ法による下行性大動脈における拡張期血流の減少 – 酸素補給>36% ［除外基準］ 1) 動脈管依存性心疾患を有した者 2) 残存する動脈管を介した右左短絡路を有した者 3) 胎児水腫を有した者 4) 重度の脳室内出血（Papile grade III 又は IV）を有した者 5) 神経学的機能性疾患、痙攣及び昏睡を有した者 6) 血小板減少症<50,000/mm^3 の者
試験薬	2 mL のアンプルにイブプロフェン 10 mg を含有する溶液（Pedea®）
用法・用量	イブプロフェン 10 mg/kg、5 mg/kg 及び 5 mg/kg を 24 時間間隔で 15 分かけて静脈内投与した。動脈管が閉鎖しない又は再開した場合は、2 コース目を実施し、最終的に手術を施行した。
投与回数	3 回
前治療法及び併用療法	治験期間中、併用禁止療法はなかった。

表 2.7.6.5-1　試験の概要（続き）

項目	内容
症例数	目標症例数　　：10～15 例 組み入れ症例数　　：15 例 薬力学的解析対象例数：15 例 薬物動態解析対象例数：14 例 安全性解析対象例数　：15 例
評価項目／基準	［有効性］ ・ 左右短絡路を有する血行動態学的な動脈管開存の心臓超音波検査学的診断基準 － カラードプラ法及び/又はパルスドプラ法により動脈管を介した血流及び/又は肺動脈逆流が確認されている － LA/Ao 比>1.4 － 前大脳動脈における拡張期血流の減少（RI>0.8）又は下行性大動脈における拡張期血流の減少 ・ PDA 短絡路の血流の性質及び流量 － 動脈管を介した短絡路の方向 － 動脈管を介した最大血流速度（V_{max} PDA）、平均血流速度（V_{mean} PDA） － 動脈管の直径 ・ 肺動脈血管抵抗 － 主な肺動脈の平均血流速度（V_{mean} PA） － 肺動脈弁血流速度と時間の積分（PV-VTI） － 推定収縮期肺動脈圧 － 推定右室収縮期圧（RSVP） － 卵円孔開存（PFO）を介した短絡路の方向 － PFO の最大血流速度（V_{max} PFO）、平均血流速度（V_{mean} PFO） － 三尖弁閉鎖不全グレード、最大逆流血流速度（V_{max} TI） ・ 左室収縮機能 － 左室内径短縮率（FS） － 収縮期左室径（LVS） － 拡張期左室径（LVD） － 大動脈血流速度と時間の積分（Ao-VTI） － 心拍出量（CO） － 心拍出係数（CI=CO/出生時体重） ・ PDA における左室の容量負荷の評価 － LVD － LA/Ao 比 ・ 左室拡張機能 － 拡張早期波（E 波）の最大流入血流速度［E-V_{max}］、心房収縮波（A 波）の最大流入血流速度［A-V_{max}］、E 波と A 波の平均流入血流速度［E-A-V_{mean}］ － E 波の流入血流速度と時間の積分［E-VTI］、A 波の流入血流速度と時間の積分［A-VTI］、E 波、A 波の流入血流速度と時間の積分［E-A-VTI］ － Atrial filling fraction=A-VTI/(E-VTI+A-VTI) ［薬物動態］ ・ 1 回目投与後 5 分及び 3 回目投与後 24 時間における血漿中 S-イブプロフェン濃度、血漿中 R-イブプロフェン濃度

表 2.7.6.5-1　試験の概要（続き）

項目	内容
評価基準／基準（続き）	［安全性］ · 出生から Pedea®3 回目投与後までの毎日の体重及び 24 時間尿量 · 血液ガス［動脈血酸素分圧（PaO_2）及び動脈血二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）］の毎日の平均値 · Pedea®治療前及び治療後の吸気中酸素濃度（FiO_2） · 組み入れ前、組み入れ時及び Pedea®3 回目投与後の血球数、クレアチニン、電解質、総ビリルビン及びグルコース · 胃腸出血又は外科的に確認された壊死性腸炎 · 頭蓋内超音波で鑑別/確認された脳出血 · 生後 7 週間までに記録された他の有害事象
統計解析法	左右短絡路を有する血行動態学的に重大な動脈管、PDA 短絡路の血流量、肺動脈血管抵抗、並びに左室の収縮機能及び拡張機能は、Pedea®投与前、投与中及び投与後に評価した。人口統計学的特性、体重、尿量及び臨床検査を要約した。
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.5-2　試験スケジュール

	Pre-inclusion examination (between birth & 24th h of life)	Inclusion examination	Just before first dose (> 24 h of life)	During the 1st dose	Just before the 2nd dose (> 48 h of life)	During the 2nd dose (optional)	24-48 h after the 3rd dose
Criteria for Pre-inclusion	X						
Criteria for Inclusion		X					
Blood count, Creatinine, Electrolytes, glucose	X	X					X
Blood gases	X			X			
Craniosonography	X		X				X
Echocardiography	X	X	X	X	X	(X)	X
Monitoring ECG, RF, BP	X		X	X	X	(X)	X
Plasma concentration of ibuprofen enantiomers				X			X

［CTD5.3.4.2-1 Table I から引用］

表 2.7.6.5-2　試験スケジュール（続き）

Day	Birth	Day 1		Day 2	Day 3	Day 4			
Daily weight	X	X		X	X	X			
24-hour urinary output		X		X	X	X			
pH	X	X		X	X	X			
PaO_2, $PaCO_2$		X		X	X	X			
Evaluation	Pre Inclusion	Inclusion	Just before dose 1	During dose 1	Just before dose 2	During dose 2	Just before dose 3	During dose 3	24h-48h after dose 3
FiO_2	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SaO_2 (pre and post ductal)			X	X	X	X	X	X	X
Heart rate			X	X	X		X		X
Blood cell count, creatinine, electrolytes, glucose, liver enzymes	X	X							X

［CTD5.3.4.2-1 Table II から引用］

1) 症例の内訳

スクリーニング例数は 29 例、組み入れ例数は 15 例であった。

2) 人口統計学的特性

外国人未熟児 PDA 患者における治療開始時年齢及び人口統計学的特性の要約統計量をそれぞれ表 2.7.6.5-3 及び表 2.7.6.5-4 に示した。

治療開始時時年齢（平均値±標準偏差）は 38.7±17.16 時間であった。

性別は男性及び女性でそれぞれ 60.0%及び 40.0%、出生時体重（以下、平均値±標準偏差）は 875.2±179.07 g、在胎期間は 25.1±0.92 週、1 分アプガースコアは 3.7±2.02、5 分アプガースコアは 5.7±1.79、CRIB スコアは 5.3±3.26 であった。

母親のベタメタゾンの使用回数は、「0 回」が 20.0%、「1 回」が 60.0%、「2 回」が 20.0%であった。

表 2.7.6.5-3　外国人未熟児 PDA 患者における治療開始時年齢の要約統計量

	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
治療開始時年齢(時間)				
平均値(標準偏差)	39.2(19.15)	38.1(16.09)	38.7(17.16)	P=0.907 [a] P=0.862 [b]
範囲	24.2-71.4	24.4-67.5	24.2-71.4	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 3 を改変

表 2.7.6.5-4　外国人未熟児 PDA 患者における人口統計学的特性の要約統計量

	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
性別				P=0.833 [a]
男性	5(62.5%)	4(57.1%)	9(60.0%)	P=1.000 [b]
女性	3(37.5%)	3(42.9%)	6(40.0%)	
出生時体重(g)				P=0.305 [c]
平均値(標準偏差)	829.3(195.62)	927.7(155.38)	875.2(179.07)	P=0.325 [d]
範囲	680.0-1180.0	685.0-1130.0	680.0-1180.0	
1 分アプガースコア				P=0.107 [c]
平均値(標準偏差)	2.9(1.55)	4.6(2.23)	3.7(2.02)	P=0.177 [d]
範囲	1.0-6.0	1.0-7.0	1.0-7.0	
5 分アプガースコア				P=0.756 [c]
平均値(標準偏差)	5.9(1.25)	5.6(2.37)	5.7(1.79)	P=1.000 [d]
範囲	4.0-8.0	2.0-8.0	2.0-8.0	
CRIB スコア				P=0.461 [c]
平均値(標準偏差)	5.9(2.95)	4.6(3.69)	5.3(3.26)	P=0.351 [d]
範囲	2.0-11.0	1.0-11.0	1.0-11.0	
在胎期間(週)				P=0.566 [c]
平均値(標準偏差)	25.0(0.93)	25.3(0.95)	25.1(0.92)	P=0.670 [d]
範囲	24.0-26.0	24.0-27.0	24.0-27.0	
母親のベタメタゾンの使用回数				P=0.700 [a]
0	2(25.0%)	1(14.3%)	3(20.0%)	P=1.000 [b]
1	4(50.0%)	5(71.4%)	9(60.0%)	
2	2(25.0%)	1(14.3%)	3(20.0%)	
先天性/後天性				P= - [a]
先天性	8(100.0%)	7(100.0%)	15(100.0%)	P= - [b]
後天性	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	

a：χ^2 検定、b：Fisher Exact 検定、c：t-検定、d：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 4 を改変

3) 用量

外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェンの用量の要約統計量を表 2.7.6.5-5 に示した。

イブプロフェンの用量（平均値±標準偏差）は、1 回目では 10.0±0.15 mg/kg、2 回目では 5.0±0.11 mg/kg、3 回目では 5.0±0.11 mg/kg であった。

表 2.7.6.5-5　外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェンの用量の要約統計量

	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)
1 回目(mg/kg)			
平均値(標準偏差)	10.0(0.15)	10.1(0.14)	10.0(0.15)
範囲	9.6-10.1	9.9-10.3	9.6-10.3
2 回目(mg/kg)			
平均値(標準偏差)	4.9(0.10)	5.1(0.08)	5.0(0.11)
範囲	4.8-5.0	5.0-5.2	4.8-5.2
3 回目(mg/kg)			
平均値(標準偏差)	4.9(0.10)	5.1(0.08)	5.0(0.11)
範囲	4.8-5.0	5.0-5.2	4.8-5.2

CTD5.3.4.2-1 Table 8 を改変

4) 有効性

(1) PDA の閉鎖率

PDA の閉鎖率は、2 回目投与前では 20.0%（3 例/15 例）、3 回目投与後 24 時間では 46.7%（7 例/15 例）であった。

(2) 血行動態学的な PDA の心臓超音波検査学的診断基準

LA/Ao 比の中央値は 1 回目投与前及び 3 回目投与後 24 時間でそれぞれ 1.6 及び 1.2（表 2.7.6.5-6）、左房径の中央値は 1 回目投与前及び 3 回目投与後 24 時間でそれぞれ 8.0 mm 及び 7.0 mm（表 2.7.6.5-7）で、いずれも有意に減少した。一方、大動脈径の中央値は、1 回目投与前及び 3 回目投与後 24 時間のいずれも 5.0 mm（表 2.7.6.5-8）で、その値は不変であった。

大脳動脈抵抗指数の中央値は、1 回目投与前及び 3 回目投与後 24 時間のいずれも 0.8（表 2.7.6.5-9）で、その値は不変であった（2 例のみ、3 回目投与 24 時間での大脳動脈抵抗指数が 0.8 を超えていた）。これらのパラメータは 3 回目投与後 24 時間での罹患率と関連していることが示唆されている。投与後 24 時間という観察期間は短すぎたため、大脳動脈抵抗指数のさらなる変化を反映できなかった可能性がある。

表 2.7.6.5-6　外国人未熟児 PDA 患者における LA/Ao 比の要約統計量

LA/Ao 比	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差)	1.6(0.34)	1.5(0.11)	1.5(0.25)	P=0.804 [a]
中央値	1.6	1.5	1.6	P=0.859 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差)	1.4(0.09)	1.3(0.22)	1.3(0.17)	P=0.252 [a]
中央値	1.4	1.2	1.4	p=0.307 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	1.2(0.09)	1.2(0.09)	1.2(0.09)	P=0.841 [a]
中央値	1.2	1.2	1.2	P=1.000 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-16.5(0.023)	-14.0(0.016)	-58.5(<0.001)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 10-1 を改変

表 2.7.6.5-7　外国人未熟児 PDA 患者における左房径の要約統計量

左房径(mm)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差)	8.0(0.87)	8.3(1.11)	8.1(0.96)	P=0.620 [a]
中央値	8.0	8.0	8.0	P=0.631 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差)	6.7(0.80)	6.6(0.94)	6.7(0.84)	P=0.966 [a]
中央値	7.0	7.0	7.0	P=0.850 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	6.5(0.93)	6.7(0.76)	6.6(0.83)	P=0.596 [a]
中央値	6.5	7.0	7.0	P=0.583 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-14.0(0.016)	-14.0(0.016)	-52.5(<0.001)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 10-2 を改変

表 2.7.6.5-8　外国人未熟児 PDA 患者における大動脈径の要約統計量

大動脈径(mm)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	4.9(0.58) 5.0	5.4(0.53) 5.0	5.1(0.60) 5.0	P=0.090 [a] P=0.076 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	4.9(0.67) 5.0	5.4(0.69) 5.0	5.1(0.69) 5.0	P=0.211 [a] P=0.360 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差) 中央値	5.3(0.57) 5.0	5.6(0.79) 5.0	5.4(0.67) 5.0	P=0.495 [a] P=0.418 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	6.5(0.125)	1.0(1.000)	11.5(0.125)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 10-3 を改変

表 2.7.6.5-9　外国人未熟児 PDA 患者における大脳動脈抵抗指数の要約統計量

大脳動脈抵抗指数	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	0.8(0.11) 0.8	0.7(0.06) 0.7	0.8(0.10) 0.8	P=0.120 [a] P=0.092 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	(n=7) 0.8(0.10) 0.8	(n=6) 0.7(0.09) 0.8	(n=13) 0.8(0.09) 0.8	P=0.492 [a] P=1.000 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差) 中央値	0.8(0.06) 0.8	0.7(0.06) 0.7	0.8(0.07) 0.8	P=0.040 [a] P=0.047 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	1.0(0.945)	-3.0(0.703)	-7.5(0.690)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 10-6 を改変

(3) PDA 短絡路の血流の性質及び流量

動脈管が開存している未熟児（8 例）における短絡路の方向（L/R）は治験期間を通じて不変であった（表 2.7.6.5-10）。

3 回目投与後 24 時間における V_{max} 及び V_{mean} はいずれも 1 回目投与前に比し有意に増加した（表 2.7.6.5-11、

表 2.7.6.5-12）。

動脈管の直径の中央値は 1 回目投与前及び 3 回目投与後 24 時間でそれぞれ 2.1 mm 及び

0.8 mm で、その値は有意に減少した（表 2.7.6.5-13）。しかし、3 回目投与後 24 時間での動脈管が開存した未熟児 8 例における動脈管の直径の範囲は 0.8 mm～5.0 mm であった。

表 2.7.6.5-10　外国人未熟児 PDA 患者における PDA 短絡路の方向の要約統計量

PDA 短絡路の方向 (LR/RL)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計 (N=15)	検定
	有(N=8)	無(N=7)		
1 回目投与前				
L/R	8(100.0%)	7(100.0%)	15(100.0%)	P= - [a]
R/L	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	P= - [b]
データなし	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
2 回目投与前				
L/R	8(100.0%)	4(57.1%)	12(80.0%)	P= - [a]
R/L	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	P= - [b]
データなし	0(0.0%)	3(42.9%)	3(20.0%)	
3 回目投与後 24 時間				
L/R	8(100.0%)	0(0.0%)	8(53.3%)	P= - [a]
R/L	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	P= - [b]
データなし	0(0.0%)	7(100.0%)	7(46.7%)	

a：χ^2 検定、b：Fisher Exact 検定

CTD5.3.4.2-1 Table 12-01 を改変

表 2.7.6.5-11　外国人未熟児 PDA 患者における V_{max} PDA の要約統計量

V_{max} PDA(cm/s)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計 (N=15)	検定
	有(N=8)	無(N=7)		
1 回目投与前				
平均値(標準偏差)	114.6(38.71)	215.1(66.59)	161.5(73.09)	P=0.003 [a]
中央値	105.0	230.0	160.0	P=0.020 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差)	166.0(58.84)	(n=3) 131.1(103.61)	(n=11) 156.5(69.54)	P=0.488 [a]
中央値	185.0	83.1	180.0	P=0.759 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	(n=7) 167.0(47.08)	(n=0) -(-)	(n=7) 167.0(47.08)	P= - [a]
中央値	180.0	-	180.0	P= - [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	13.0(0.031)	-(-)	13.0(0.031)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 12-02 を改変

表 2.7.6.5-12　外国人未熟児 PDA 患者における V_{mean} PDA の要約統計量

V_{mean} PDA(cm/s)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計 (N=15)	検定
	有(N=8)	無(N=7)		
1 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	71.8(27.49) 79.4	(n=6) 161.7(51.93) 155.0	(n=14) 110.3(59.77) 99.4	P=0.001 [a] P=0.002 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	117.5(50.50) 125.0	(n=3) 95.8(58.43) 81.8	(n=11) 111.6(50.70) 120.0	P=0.556 [a] P=0.610 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差) 中央値	(n=7) 111.2(42.73) 110.0	(n=0) -(-) -	(n=7) 111.2(42.73) 110.0	P= - [a] P= - [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	14.0(0.016)	-(-)	14.0(0.016)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 12-03 を改変

表 2.7.6.5-13　外国人未熟児 PDA 患者における動脈管の直径の要約統計量

動脈管の直径(mm)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計 (N=15)	検定
	有(N=8)	無(N=7)		
1 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	2.7(0.96) 2.5	2.0(0.43) 1.9	2.4(0.82) 2.1	P=0.101 [a] P=0.146 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	1.8(0.47) 1.9	(n=6) 0.8(0.94) 0.5	(n=14) 1.4(0.87) 1.7	P=0.019 [a] P=0.051 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差) 中央値	2.3(1.27) 2.0	0.0(0.00) 0.0	1.2(1.47) 0.8	P=<0.001 [a] P=<0.001 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-7.0(0.383)	-14.0(0.016)	-49.0(0.003)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 12-04 を改変

(4) 肺動脈血管抵抗

3 回目投与後 24 時間における V_{mean} PA の中央値、V_{mean} PFO の中央値、V_{max} PFO の中央値及び PV-VTI はいずれも 1 回目投与前に比し有意ではなかった（表 2.7.6.5-14、表 2.7.6.5-15、表 2.7.6.5-16、表 2.7.6.5-17）。なお、RSVP 及び V_{max} TI については、3 回目投与後 24 時間での症例数が 1 例であったため、統計的に評価できなかった（表 2.7.6.5-18、表 2.7.6.5-20）。

表 2.7.6.5-14　外国人未熟児 PDA 患者における V_{mean} PA の要約統計量

V_{mean} PA(cm/s)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差)	47.7(17.49)	46.7(13.43)	47.2(15.18)	P=0.901 [a]
中央値	40.7	45.7	41.3	P=1.000 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差)	50.7(17.32)	41.4(13.16)	46.3(15.72)	P=0.269 [a]
中央値	45.8	46.4	46.4	P=0.452 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	47.8(16.17)	54.1(29.13)	50.7(22.48)	P=0.605 [a]
中央値	48.6	44.1	44.5	P=0.862 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	0.0(1.000)	3.0(0.688)	5.0(0.804)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 13-01 を改変

表 2.7.6.5-15　外国人未熟児 PDA 患者における V_{mean} PFO の要約統計量

V_{mean} PFO(cm/s)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
	(n=7)		(n=14)	
平均値(標準偏差)	26.7(10.46)	22.7(4.67)	24.7(8.06)	P=0.369 [a]
中央値	24.1	23.1	23.6	P=0.701 [b]
2 回目投与前				
		(n=6)	(n=14)	
平均値(標準偏差)	20.8(6.87)	23.8(4.46)	22.1(5.96)	P=0.369 [a]
中央値	21.2	22.8	21.7	P=0.561 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	24.3(6.95)	22.6(3.92)	23.5(5.62)	P=0.570 [a]
中央値	25.0	24.1	24.6	P=0.908 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-5.5(0.313)	-5.0(0.469)	-16.5(0.266)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 13-03 を改変

表 2.7.6.5-16　外国人未熟児 PDA 患者における V_{max} PFO の要約統計量

V_{max} PFO(cm/s)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	38.4(15.28) 31.4	40.2(8.26) 41.1	39.2(12.12) 34.4	P=0.788 [a] P=0.385 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	36.1(10.84) 36.4	(n=6) 36.0(9.80) 38.3	(n=14) 36.0(10.01) 38.3	P=0.986 [a] P=1.000 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差) 中央値	41.1(16.25) 39.0	37.6(13.13) 36.1	39.4(14.46) 37.8	P=0.661 [a] P=0.685 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	4.0(0.641)	-4.0(0.578)	0.0(1.000)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 13-04 を改変

表 2.7.6.5-17　外国人未熟児 PDA 患者における PV-VTI の要約統計量

PV-VTI(cm)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	12.3(2.48) 12.4	13.3(4.81) 11.4	12.8(3.64) 12.3	P=0.618 [a] P=0.954 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	12.1(2.05) 12.5	9.6(2.67) 10.2	11.0(2.61) 11.6	P=0.063 [a] P=0.073 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差) 中央値	13.2(4.20) 12.3	11.3(2.84) 11.1	12.3(3.64) 12.2	P=0.341 [a] P=0.451 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	4.0(0.641)	-7.0(0.297)	-6.0(0.762)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 13-07 を改変

表 2.7.6.5-18　外国人未熟児 PDA 患者における推定 RSVP の要約統計量

推定 RSVP(mmHg)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差)	(n=3) 30.0(2.00)	(n=5) 33.4(7.83)	(n=8) 32.1(6.27)	P=0.501 [a] P=0.546 [b]
中央値	30.0	32.0	31.0	
2 回目投与前				
平均値(標準偏差)	(n=0) -(-)	(n=1) 24.0(-)	(n=1) 24.0(-)	P= - [a] P= - [b]
中央値	-	24.0	24.0	
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	(n=1) 26.0(-)	(n=0) -(-)	(n=1) 26.0(-)	P= - [a] P= - [b]
中央値	26.0	-	26.0	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 13-02 を改変

表 2.7.6.5-19　外国人未熟児 PDA 患者における三尖弁閉鎖不全グレードの要約統計量

三尖弁閉鎖不全グレード	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
0	3(37.5%)	2(28.6%)	5(33.3%)	P=0.714 [a]
I	5(62.5%)	5(71.4%)	10(66.7%)	P=1.000 [b]
2 回目投与前				
0	8(100.0%)	5(71.4%)	13(86.7%)	P=0.104 [a]
I	0	2(28.6%)	2(13.3%)	P=0.200 [b]
3 回目投与後 24 時間				
0	7(87.5%)	6(85.7%)	13(86.7%)	P=0.919 [a]
I	1(12.5%)	1(14.3%)	2(13.3%)	P-1.000 [b]

a：χ^2 検定、b：Fisher Exact 検定

CTD5.3.4.2-1 Table 13-05 を改変

表 2.7.6.5-20　外国人未熟児 PDA 患者における V_{max} TI の要約統計量

V_{max} TI(cm/s)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	(n=3) 170.8(145.92) 250.0	(n=5) 206.6(119.30) 250.0	(n=8) 193.2(120.66) 250.0	P=0.717 [a] P=0.763 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	(n=0) -(-) -	(n=1) 220.0(-) 220.0	(n=1) 220.0(-) 220.0	P= - [a] P= - [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差) 中央値	(n=1) 230.0(-) 230.0	(n=0) -(-) -	(n=1) 230.0(-) 230.0	P= - [a] P= - [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-(-)	-(-)	-(-)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 13-06 を改変

(5) 左室収縮機能

3 回目投与後 24 時間における FS 及び大動脈弁径は 1 回目投与前に比し有意に増加し（表 2.7.6.5-21、表 2.7.6.5-22）、LVS は 1 回目投与前に比し有意に減少したが（表 2.7.6.5-23）、Ao-VTI 及び CO は 1 回目投与前に比し有意ではなかった（表 2.7.6.5-24、表 2.7.6.5-25）。

表 2.7.6.5-21　外国人未熟児 PDA 患者における FS の要約統計量

FS(%)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	32.3(5.62) 31.5	30.3(5.47) 31.0	31.4(5.45) 31.0	P=0.490 [a] P=0.682 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	33.1(6.17) 32.0	35.7(7.61) 33.0	34.3(6.76) 33.0	P=0.480 [a] P=0.485 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差) 中央値	37.9(6.81) 36.0	34.9(4.45) 36.0	36.5(5.84) 36.0	P=0.336 [a] P=0.481 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	9.0(0.094)	8.5(0.094)	33.0(0.006)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 14-01 を改変

表 2.7.6.5-22　外国人未熟児 PDA 患者における大動脈弁径の要約統計量

大動脈弁径(mm)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計 (N=15)	検定
	有(N=8)	無(N=7)		
1 回目投与前				
平均値(標準偏差)	5.2(0.88)	5.9(0.35)	5.5(0.75)	P=0.094 [a]
中央値	5.0	5.8	5.7	P=0.082 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差)	5.3(0.80)	5.8(0.84)	5.5(0.84)	P=0.237 [a]
中央値	5.2	5.6	5.2	P=0.163 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	5.5(0.73)	6.1(0.42)	5.8(0.66)	P=0.079 [a]
中央値	5.2	6.0	6.0	P=0.090 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	8.0(0.219)	7.0(0.188)	28.5(0.045)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 14-04 を改変

表 2.7.6.5-23　外国人未熟児 PDA 患者における LVS の要約統計量

LVS(mm)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計 (N=15)	検定
	有(N=8)	無(N=7)		
1 回目投与前				
平均値(標準偏差)	8.4(1.07)	8.7(1.49)	8.5(1.25)	P=0.646 [a]
中央値	8.5	8.9	8.9	P=0.814 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差)	8.3(1.09)	8.0(1.29)	8.2(1.16)	P=0.620 [a]
中央値	8.4	8.0	8.0	P=0.860 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	7.3(1.03)	7.4(0.98)	7.4(0.97)	P=0.791 [a]
中央値	7.2	7.0	7.0	P=0.905 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-7.5(0.063)	-10.0(0.125)	-34.0(0.006)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 14-08 を改変

表 2.7.6.5-24　外国人未熟児 PDA 患者における Ao-VTI の要約統計量

Ao-VTI(cm)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	11.1(2.39) 10.7	11.3(3.42) 9.7	11.2(2.81) 10.1	P=0.918 [a] P=0.772 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	(n=7) 10.7(3.06) 11.1	9.3(1.07) 9.0	(n=14) 10.0(2.33) 9.3	P=0.252 [a] P=0.701 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差) 中央値	10.2(1.01) 10.0	9.6(0.40) 9.3	9.9(0.83) 9.9	P=0.146 [a] P=0.291 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-9.5(0.219)	-3.5(0.609)	-23.5(0.191)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 14-02 を改変

表 2.7.6.5-25　外国人未熟児 PDA 患者における CO の要約統計量

CO(L/mn)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	0.380(0.186) 0.370	0.420(0.125) 0.390	0.399(0.156) 0.380	P=0.638 [a] P=0.270 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	(n=7) 0.370(0.156) 0.300	0.324(0.060) 0.350	(n=14) 0.347(0.116) 0.325	P=0.484 [a] P=1.000 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差) 中央値	0.364(0.104) 0.330	0.413(0.059) 0.410	0.387(0.087) 0.350	P=0.293 [a] P=0.130 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	4.500(0.570)	0.000(1.000)	7.000(0.709)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 14-06 を改変

(6) 左室の容量負荷の評価

3 回目投与後 24 時間における LVD の中央値は 1 回目投与前に比し有意に減少した（表 2.7.6.5-26）。更に、拡張期左室径は出生時体重と良好な相関を示した（ピアソンの相関係数 r=0.57、p=0.026）。

表 2.7.6.5-26　外国人未熟児 PDA 患者における LVD の要約統計量

LVD(mm)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	12.4(1.09) 12.1	12.4(1.27) 12.0	12.4(1.14) 12.0	P=0.963 [a] P=0.953 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	12.5(1.27) 12.2	12.5(1.38) 12.5	12.5(1.28) 12.3	P=0.943 [a] P=1.000 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差) 中央値	11.8(1.13) 11.3	11.4(1.10) 11.0	11.6(1.09) 11.1	P=0.486 [a] P=0.443 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-7.5(0.063)	-9.5(0.125)	-31.5(0.010)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 15-01 を改変

(7) 左室拡張機能

3 回目投与後 24 時間における A-V_{max} の中央値、E-V_{max} の中央値、E-A-V_{mean} の中央値、A-VTI、E-VTI、E-A-VTI 及び AFF の中央値はいずれも 1 回目投与前に比し有意ではなかった（表 2.7.6.5-27、表 2.7.6.5-28、表 2.7.6.5-29、表 2.7.6.5-30、表 2.7.6.5-31、表 2.7.6.5-32、表 2.7.6.5-33）。

表 2.7.6.5-27　外国人未熟児 PDA 患者における A-V_{max} の要約統計量

A-V_{max} (cm/s)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	49.6(7.13) 48.4	51.8(7.90) 48.7	50.6(7.31) 48.7	P=0.577 [a] P=0.772 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差) 中央値	50.3(22.59) 52.0	49.3(14.49) 46.4	49.8(18.59) 48.7	P=0.926 [a] P=0.954 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差) 中央値	48.7(17.12) 46.7	52.1(10.75) 53.3	50.3(14.11) 50.1	P=0.664 [a] P=0.728 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-2.0(0.813)	-1.0(0.938)	-3.5(0.855)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 16-01 を改変

表 2.7.6.5-28　外国人未熟児 PDA 患者における E-V_{max} の要約統計量

E-V_{max} (cm/s)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差)	43.3(13.61)	41.4(14.10)	42.4(13.37)	P=0.802 [a]
中央値	39.0	32.4	37.9	P=0.602 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差)	37.0(11.36)	35.3(8.92)	36.2(9.97)	P=0.753 [a]
中央値	36.2	33.2	33.8	P=0.817 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	37.9(12.55)	34.5(6.75)	36.3(10.07)	P=0.539 [a]
中央値	36.8	36.1	36.1	P=0.862 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-10.0(0.195)	-4.0(0.578)	-29.5(0.097)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 16-02 を改変

表 2.7.6.5-29　外国人未熟児 PDA 患者における E-A-V_{mean} の要約統計量

E-A-V_{mean} (cm/s)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差)	28.5(6.13)	(n=6) 27.3(2.95)	(n=14) 28.0(4.89)	P=0.674 [a]
中央値	27.8	28.2	27.8	P=0.948 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差)	26.7(10.26)	(n=6) 25.8(4.94)	(n=14) 26.3(8.14)	P=0.846 [a]
中央値	29.2	24.9	26.7	P=0.651 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	26.9(5.85)	28.3(5.64)	27.5(5.59)	P=0.647 [a]
中央値	28.4	30.1	28.9	P=0.417 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-7.0(0.297)	2.0(0.750)	-4.0(0.801)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 16-03 を改変

表 2.7.6.5-30　外国人未熟児 PDA 患者における A-VTI の要約統計量

A-VTI(cm)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差)	3.5(1.09)	3.5(0.56)	3.5(0.86)	P=0.976 [a]
中央値	3.2	3.1	3.1	P=0.727 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差)	3.4(1.44)	2.8(1.64)	3.1(1.50)	P=0.523 [a]
中央値	4.0	2.2	2.9	P=0.417 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	3.0(1.06)	4.1(0.81)	3.5(1.06)	P=0.054 [a]
中央値	2.9	4.3	3.4	P=0.072 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-10.0(0.195)	9.5(0.125)	2.5(0.903)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 16-04 を改変

表 2.7.6.5-31　外国人未熟児 PDA 患者における E-VTI の要約統計量

E-VTI(cm)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計	検定
	有(N=8)	無(N=7)	(N=15)	
1 回目投与前				
平均値(標準偏差)	3.6(1.65)	2.9(0.86)	3.3(1.34)	P=0.353 [a]
中央値	3.4	2.7	2.9	P=0.384 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差)	3.0(0.97)	2.5(0.94)	2.7(0.95)	P=0.395 [a]
中央値	2.8	2.3	2.7	P=0.417 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	3.2(1.44)	2.8(0.52)	3.0(1.10)	P=0.486 [a]
中央値	3.0	2.8	2.8	P=0.772 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-7.5(0.328)	-2.5(0.688)	-16.5(0.318)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 16-05 を改変

表 2.7.6.5-32　外国人未熟児 PDA 患者における E-A-VTI の要約統計量

E-A-VTI(cm)	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計 (N=15)	検定
	有(N=8)	無(N=7)		
1 回目投与前				
平均値(標準偏差)	6.8(1.93)	6.4(0.90)	6.6(1.49)	P=0.706 [a]
中央値	6.7	6.2	6.2	P=0.907 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差)	6.3(2.45)	5.3(1.75)	5.9(2.14)	P=0.382 [a]
中央値	6.6	5.0	5.0	P=0.602 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	6.3(1.61)	6.9(1.49)	6.6(1.53)	P=0.452 [a]
中央値	6.4	7.5	7.0	P=0.325 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-13.0(0.078)	7.0(0.297)	-1.5(0.945)	

a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 16-06 を改変

表 2.7.6.5-33　外国人未熟児 PDA 患者における AFF の要約統計量

AFF	3 回目投与後 24 時間での PDA の有無		合計 (N=15)	検定
	有(N=8)	無(N=7)		
1 回目投与前				
平均値(標準偏差)	0.51(0.11)	0.55(0.09)	0.53(0.10)	P=0.450 [a]
中央値	0.54	0.55	0.54	P=0.772 [b]
2 回目投与前				
平均値(標準偏差)	0.51(0.08)	0.52(0.16)	0.51(0.12)	P=0.942 [a]
中央値	0.54	0.54	0.54	P=0.685 [b]
3 回目投与後 24 時間				
平均値(標準偏差)	0.50(0.14)	0.58(0.05)	0.54(0.11)	P=0.148 [a]
中央値	0.52	0.59	0.57	P=0.416 [b]
Wilcoxon 符号順位検定：値(P 値)	-4.000(0.641)	5.500(0.406)	4.500(0.815)	

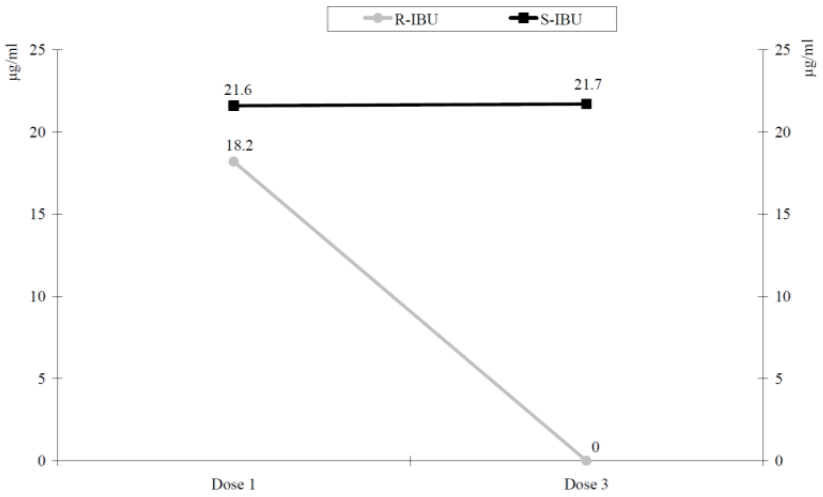
a：t-検定、b：Wilcoxon 順位和検定

CTD5.3.4.2-1 Table 16-08 を改変

(8) 薬物動態

1 回目投与後 5 分及び 3 回目投与後 24 時間におけるイブプロフェンの R-体の中央値はそれぞれ 18.2 μg/mL 及び 0 μg/mL、S-体の中央値はそれぞれ 21.6 μg/mL 及び 21.7 μg/mL であった（図 2.7.6.5-1）。

図 2.7.6.5-1　外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェンの R-体及び S-体（中央値）の推移



Dose 1：1 回目投与後 5 分、Dose 3：3 回目投与後 24 時間

［CTD5.3.4.2-1 Figure 5 から引用］

(9) 有効性の結論

イブプロフェン投与後の閉鎖率は、2 回目投与前では 20.0%（3 例/15 例）、3 回目投与後 24 時間では 46.7%（7 例/15 例）であった。

5) 安全性

(1) 有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約を表 2.7.6.5-34 に示した。

有害事象（生後 7 週間までの事象）は 8 例（53.3%）14 件、器官別大分類（SOC）別有害事象は「感染症および寄生虫症」で 6 例（40.0%）、「胃腸障害」で 2 例（13.3%）、「血液およびリンパ系障害」及び「神経系障害」でそれぞれ 1 例（6.7%）であった。

基本語（PT）別有害事象（生後 7 週間までの事象）は、「感染」が 3 件、「気道感染」が 2 件、「腸管穿孔」「新生児脳室内出血」「痙攣発作」「敗血症」「白血球減少症」「血小板減少症」「イレウス」「新生児壊死性腸炎」及び「肺炎」がそれぞれ 1 件であった（CTD5.3.4.2-1 Table 18-02 及び Table 18-03）。

因果関係別有害事象は、「おそらく関連あり」では腸管穿孔、白血球減少症及び血小板減少症、「関連の可能性あり」では感染（1 件）、「不明」では新生児脳室内出血、感染（2 件）、気道感染（1 件）、敗血症、新生児壊死性腸炎及び肺炎、「関連なし」では気道感染（1 件）、痙攣発作及びイレウスであった（CTD5.3.4.2-1 Listing 13）。また、「腸管穿孔（1 件）」及び「新生児壊死性腸炎（1 件）」は潜在的に関連がある重篤な有害事象としてドイ

ツ規制当局に報告した。

表 2.7.6.5-34　外国人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約

	N=15
有害事象発現件数	14
有害事象発現例数	8(53.3%)
器官別大分類(SOC)	
感染症および寄生虫症	6(40.0%)
血液およびリンパ系障害	1(6.7%)
胃腸障害	2(13.3%)
神経系障害	1(6.7%)

MedDRA/J Ver.19.0、CTD5.3.4.2-1 Table 18-01 を改変

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

外国人未熟児 PDA 患者における重篤な有害事象一覧（死亡を含む）を表 2.7.6.5-35 に示した。なお、中止に至った有害事象はなかった。

重篤な有害事象は 2 例 2 件［うち 1 例（#[redacted]）は死亡例］で、「腸管穿孔」及び「新生児壊死性腸炎」がそれぞれ 1 例 1 件であった。なお、これらの事象は潜在的に関連があるとものとしてドイツ規制当局に報告した。

表 2.7.6.5-35　外国人未熟児 PDA 患者における重篤な有害事象一覧

被験者番号	有害事象番号	器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	処置	転帰	因果関係
[redacted]	1	胃腸障害/腸管穿孔	対症療法	後遺症なし	おそらく関連あり
[redacted]	2	胃腸障害/新生児壊死性腸炎	対症療法	後遺症あり	不明

MedDRA/J Ver.19.0、CTD5.3.4.2-1 Table 18-02、Table 18-03 及び Listing 13 を改変

b) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

重篤な有害事象に関する詳細な叙述は、CTD5.3.4.2-1 第 12.3 項に記載した。

(3) 臨床検査

外国人未熟児 PDA 患者における臨床検査の要約統計量を表 2.7.6.5-36 に示した。

血液学的検査では、組み入れ前、組み入れ時及び 3 回目投与後 24-48 時間におけるヘモグロビン、リンパ球、血小板数、赤血球数、白血球数、好中球及びヘマトクリットの値に大きな変動はみられなかったが、3 回目投与後 24～48 時間における白血球数及び血小板数の減少が 1 例（#[redacted]）に認められた。これらは 3 回目投与後 24 時間に発症した急性末梢感染症に起因するものであった。

血液生化学的検査では、組み入れ前、組み入れ時及び 3 回目投与後 24-48 時間におけるナトリウム、カリウム、クレアチニン及びグルコースの値に大きな変動はみられなかったが、3 回目投与後 24-48 時間における総ビリルビンの中央値は組み入れ前の値に比し 4 倍

以上増加した（8.0 mg/dL vs 1.9 mg/dL）。また、3 回目投与後 24～48 時間におけるナトリウム値に臨床的に重要な異常（<130 mmol/L）が 2 例（#[redacted]、#[redacted]）に、組み入れ時又は 3 回目投与後 24～48 時間における総ビリルビン値に臨床的に重要な異常（>8.8 mg/dL）が 6 例（#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]）に認められた。ナトリウムの減少は腎臓の未熟性、総ビリルビンの増加は患者の未熟性に起因するものであった。最終的に 3 回目投与後 24～48 時間における ALT 及び AST の値は正常範囲であった。

表 2.7.6.5-36　外国人未熟児 PDA 患者における臨床検査の要約統計量

項目	平均値±標準偏差(N=15)		
	組み入れ前 (出生時)	組み入れ時 (Day 1)	3 回目投与後 24-48 時間
ヘモグロビン(g/dL)	14.4±1.54	14.1±1.37	12.6±1.70
リンパ球(%)	43.3±17.10	23.4±13.12	25.7±15.78
血小板数(/nL)	230.3±62.14	217.8±67.62	236.5±81.98
赤血球数(/pL)	3.6±0.48	3.6±0.47	3.4±0.51
白血球数(/nL)	14.1±9.93	13.6±9.11	12.1±6.97
好中球(%)	40.1±17.29	62.4±11.02	50.7±22.86
ヘマトクリット(L/L)	0.4±0.05	0.4±0.05	0.4±0.05
ナトリウム(mmol/L) <130 mmol/L	137.3±2.89 0(0.0%)	139.8±5.90 0(0.0%)	138.1±6.37 2(13.3%)
カリウム(mmol/L) >7.5 mmol/L	4.5±0.77 0(0.0%)	5.3±0.91 0(0.0%)	4.5±0.56 0(0.0%)
クレアチニン(mg/dL) >1.6 mg/dL	0.5±0.25 0(0.0%)	1.0±0.20 0(0.0%)	0.9±0.25 0(0.0%)
総ビリルビン(mg/dL) >8.8 mg/dL	2.2±1.42 0(0.0%)	6.7±1.85 2(13.3%)	7.9±2.15 5(33.3%)
グルコース(mg/dL)	62.6±30.75	71.6±18.48	83.9±31.40
ALT(U/L)	10.0±13.05	8.0±10.29	4.4±0.83
AST(U/L)	47.2±28.49	42.1±21.60	19.5±6.56

CTD5.3.4.2-1 Table 20-01～Table 21-07 を改変

(4) バイタルサイン

外国人未熟児 PDA 患者における体重、水分摂取量及び尿量の要約統計量を表 2.7.6.5-37 に、心血管パラメータ（平均動脈血圧、収縮期血圧及び心拍数）の要約統計量を表 2.7.6.5-38 に、呼吸器パラメータ［FiO_2、換気の種類、管後動脈血酸素飽和度（管後 SaO_2）、管前 SaO_2、管前/管後 SaO_2 の変化、SaO_2 の差の最大値、pH、PaO_2、$PaCO_2$］の要約統計量を表 2.7.6.5-39 に示した。

体重では、Day 0～Day 4 の値に大きな変動はみられず、臨床的に関連のある事象又は治験薬と関連する腎臓の有害事象による水分貯留はみられなかった。

水分摂取量及び尿量では、Day 1～Day 4 の値に大きな変動はみられず、乏尿（尿量 1 mL/kg/h 未満）はなかった。また、平均動脈血圧、収縮期血圧及び心拍数は概ね不変であった。呼吸器パラメータに大きな変動はみられなかった。

表 2.7.6.5-37　外国人未熟児 PDA 患者における体重、水分摂取量及び尿量の要約統計量

項目	平均値±標準偏差(N=15)				
	Day 0(出生)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
体重(g)	875.2±179.07	848.2±171.73	826.1±155.99	830.7±164.17	843.7±181.80
体重増加(g)	－	27.0±33.42	22.1±46.34	4.5±33.39	13.1±31.05
水分摂取量(mL/kg/h) [出生時体重で算出]	－	4.3±0.66	5.1±0.73	5.9±0.58	6.1±0.83
尿量(mL/kg/h) [毎日の体重で算出]	－	3.9±2.10	4.1±1.63	4.4±1.50	4.1±1.38

CTD5.3.4.2-1 Table 22-01、Table 22-02、Table 23-03 及び Table 23-07 を改変

表 2.7.6.5-38　外国人未熟児 PDA 患者における心血管パラメータの要約統計量

時期	平均値±標準偏差(N=15)		
	平均動脈血圧 (mmHg)	収縮期血圧 (mmHg)	心拍数 (/mn-Pulse)
1 回目投与前	37.5±9.04	49.3±11.58	143.2±6.42
2 回目投与前	39.3±10.49	48.5±11.47	146.4±10.85
3 回目投与前	－	－	150.2±12.39
3 回目投与後 24 時間	－	48.3±9.12	149.8±9.44

CTD5.3.4.2-1 Table 24-01～Table 24-03 を改変

表 2.7.6.5-39　外国人未熟児 PDA 患者における呼吸器パラメータの要約統計量

時期	FiO_2(%)[a]	換気の種類[b]
組み入れ前	39.2±21.70	14(93.3%) 1(6.7%) 0(0.0%)
組み入れ時	31.3±20.90	8(53.3%) 5(33.3%) 0(0.0%)
1 回目投与前	26.6±11.11	8(53.3%) 7(46.7%) 0(0.0%)
1 回目投与中	26.3±10.71	－
2 回目投与前	26.3±9.39	8(53.3%) 7(46.7%) 0(0.0%)
2 回目投与中	26.1±8.94	－
3 回目投与前	25.1±6.05	7(46.7%) 6(40.0%) 2(13.3%)
3 回目投与後 24 時間/24-48 時間	24.1±3.98	9(60.0%) 4(26.7%) 2(13.3%)
終了時	24.5±3.85	－

a：平均値±標準偏差で表示

b：［上段］人工呼吸器、［中段］CPAP、［下段］なし

CTD5.3.4.2-1 Table 5-01 及び Table 5-02 を改変

表 2.7.6.5-39　外国人未熟児 PDA 患者における呼吸器パラメータの要約統計量（続き）

時期	平均値±標準偏差(N=15)			
	管後 SaO_2(%)	管前 SaO_2(%)	管前/管後 SaO_2 の変化	SaO_2 の差の最大値
1 回目投与前	89.9±5.66	90.9±5.74	1.1±2.79	－
1 回目投与	90.5±5.41	91.7±5.19	1.1±3.25	2.9±2.20
2 回目投与前	91.2±4.14	91.4±3.25	0.2±2.88	－
2 回目投与	85.7±10.43	88.0±11.31	2.3±2.55	3.1±1.81
3 回目投与前	87.3±7.20	86.5±6.69	-0.7±3.31	－
3 回目投与	89.9±5.49	88.8±5.45	-1.1±4.38	3.4±2.97

CTD5.3.4.2-1 Table 25-01～Table 25-04 を改変

表 2.7.6.5-39　外国人未熟児 PDA 患者における呼吸器パラメータの要約統計量（続き）

時期	平均値±標準偏差(N=15)		
	pH	PaO_2(mmHg)	$PaCO_2$(mmHg)
0 日目(出生)	7.26±0.15	－	－
1 日目	7.32±0.04	42.6±6.84	45.1±7.30
2 日目	7.29±0.07	42.7±5.91	45.7±6.88
3 日目	7.29±0.06	41.3±9.48	45.9±9.07
4 日目	7.28±0.04	37.7±7.52	47.7±8.59

CTD5.3.4.2-1 Table 25-05～Table 25-07 を改変

(5) 安全性の結論

有害事象（生後 7 週間までの事象）は 15 例中 8 例（53.3%）に 14 件で、最も頻度の高い SOC 別有害事象は「感染症および寄生虫症」で 6 例（40.0%）であった。

重篤な有害事象は 2 例 2 件（うち 1 例は死亡例）で、「腸管穿孔」及び「新生児壊死性腸炎」であった。因果関係は、前者は「おそらく関連あり」、後者は「不明」であったが、これらの事象は潜在的に関連がある重篤な有害事象としてドイツ規制当局に報告した。

臨床検査では、3 回目投与後 24～48 時間における白血球数及び血小板数の減少が 1 例に、3 回目投与後 24～48 時間におけるナトリウムの減少が 2 例に、組み入れ時又は 3 回目投与後 24～48 時間における総ビリルビンの増加が 6 例に認められたが、これらの異常は急性末梢感染症、腎臓の未熟性及び患者の未熟性に起因するものであった。

バイタルサインでは、体重に大きな変動はなく、臨床的に関連のある事象又は治験薬と関連する腎臓の有害事象による水分貯留はみられず、平均動脈圧、収縮期血圧、心拍数及び呼吸パラメータに大きな変動はみられなかった。

2.7.6.6 外国人未熟児 PDA 患者を対象とした薬力学的及び薬物動態試験（[redacted]）

.....5.3.4.2-2

外国人未熟児 PDA 患者を対象とした薬力学的及び薬物動態試験の概要を表 2.7.6.6-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.6-2 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験の概要

項目	内容
試験の標題	在胎期間 32 週未満の未熟児における非結合非抱合ビリルビンに対するイブプロフェン（Pedea®）静脈内投与の影響を検討するための単施設・オープン試験
試験番号	[redacted]
試験の目的	［主目的］ 血行動態学的に重大な PDA の治療のために生後 12～72 時間の未熟児に静脈内投与された Pedea®（イブプロフェン）がペルオキシダーゼ-ジアゾ法により測定した非抱合ビリルビンの有意な増加を誘導するか否かを検討する。 ［副目的］ · 血漿中イブプロフェン濃度 · Pedea®治療コース後の PDA の閉鎖及び Pedea®の安全性評価 · 修正在胎期間 36 週時点の聴性脳幹反応 · 修正在胎期間 40 週時点の Amiel-Tison の臨床神経学的スコア（所見がある場合は頭部 MRI）
試験デザイン	オープンラベル、第 II 相試験
対象	［選択基準］ 1) 親の文書同意を得た者 2) 在胎期間 32 週未満（$31_{6/7}$ 週まで）の者 3) 生後 12 時間から 72 時間までの新生児 4) 人口換気又は非侵襲的換気が必要な者 5) 静脈臍帯カテーテルを装着している者 6) 以下の 1 つ以上を満たす動脈管を介した血流の所見（左右短絡路）、及び/又は、カラードプラ法及び/又はパルスドプラ法による主な肺動脈逆流の所見がある血行動態学的に重大な PDA － 動脈管の直径>1.5 mm － LA/Ao 比>1.4 － 動脈管を介した低流（<1 m/s）の左右短絡路 7) 血漿中総ビリルビン>50 µmol/L（～2.9 mg/dL）の者 ［除外基準］ 1) 動脈管依存性心疾患を有した者 2) 動脈管を介した右左短絡路を有した者 3) 胎児水腫を有した者 4) 重度の脳室内出血（Papile grade III 又は IV）を有した者 5) 神経学的機能性疾患（痙攣、昏睡）を有した者 6) 血小板減少症<30,000/mm^3 の者 7) 壊死性腸炎を有した者 8) 血漿中総ビリルビン>150 µmol/L（～8.8 mg/dL）を伴う重度のコントロール不良な高ビリルビン血症を有した者

表 2.7.6.6-1　試験の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	9) 肝細胞疾患、肝不全及び/又は低アルブミン血症（修正在胎期間に対する平均値-1SD）を有した者 10) 直近 12 時間における尿量が<1 mL./出生時体重（kg）/時間の者 11) 血漿中クレアチニン値≥140 μmol/L の者 12) イブプロフェン初回投与前 2 時間以内にヒト血清アルブミン（CTD5.3.4.2-2 Appendix 16.1.1 Appendix 2 参照）又は静脈内投与薬物（CTD5.3.4.2-2 第 10.4.7 項に記載した薬物を除く）を投与した者
試験薬	2 mL のアンプルにイブプロフェン 10 mg を含有する溶液（Pedea®）
用法・用量	イブプロフェン 10 mg/kg、5 mg/kg 及び 5 mg/kg を 24 時間間隔で 15 分かけて静脈内投与した（1 コース）。
投与回数	3 回
前治療法及び併用療法	イブプロフェン 1 回目投与前 2 時間以内から投与後 1 時間までの間、臍帯カテーテルを介した併用薬の投与は禁止とした。必要な場合は、薬力学的分析用初回血液サンプルを採取するまで延期した。前腕カテーテルを介して持続的に投与する薬物（ドブタミン、ドパミン、インスリン、sufentanyl）は併用可能とした。臍カテーテルを介した緊急投与が必要な場合は、その治療を記録した。静脈内投与したすべての併用薬（ヒト血清アルブミン、栄養、ビタミン、カフェイン等を含む）は、出生から 3 回目投与後 24 時間までの間、CRF に記録した。毎日の光線療法は併用療法として記録した。
症例数	目標症例数　　：30 例 組み入れ症例数　　：34 例 完了例数　　：33 例 薬物動態解析対象例数：33 例 安全性解析対象例数　：34 例
評価項目／基準	［有効性］イブプロフェンの治療コース後 24 時間における心臓超音波検査による PDA の閉鎖、動脈管の血流、肺動脈逆流及び動脈管径 ［薬力学］1 回目投与前、1 回目投与後 45～60 分、1 回目投与後 6 時間、1 回目投与後 24 時間、2 回目投与後 45～60 分及び 1 回目投与後 72 時間における総ビリルビン及び非結合非抱合ビリルビン ［薬物動態］1 回目投与後 1 時間、1 回目投与後 6 時間、1 回目投与後 24 時間、2 回目投与後 1 時間及び初回投与後 72 時間における血漿中 R-イブプロフェン濃度及び血漿中 S-イブプロフェン濃度 ［安全性］ · 出生時及びスクリーニング時から 3 回目投与後 24 時間の日までの毎日の体重 · スクリーニング時から 3 回目投与後 24 時間の日までのオムツの重量による尿量 · 1 回目投与前 12 時間以内の血液 pH、血球数、血漿クレアチニン、血清アルブミン、電解質及びグルコース · 各維持用量投与前 4 時間以内の血漿クレアチニン及びナトリウム · スクリーニング時及び各薬力学的測定時点における血液 pH · スクリーニング時及び 1 回目投与後 72 時間における総ビリルビン及び血漿中抱合ビリルビン · 各薬力学的測定時点における血漿中総ビリルビン及び血漿中非抱合非結合ビリルビン · 3 回目投与後 24 時間における血液 pH、血球数、血漿クレアチニン及び電解質 · 退院又は修正在胎期間 36 週までの有害事象 · 修正在胎期間 36 週時点の聴性脳幹反応

表 2.7.6.6-1　試験の概要（続き）

項目	内容
統計解析法	・修正在胎期間 40 週時点での Amiel-Tison の神経学的スコア ［有効性］ 動脈管の状態を要約した。2 コース目の治療を受けた患者数及び最終的に外科的結紮術を受けた患者数も集計した。 ［薬力学］ 総ビリルビン、非結合非抱合ビリルビン及びビリルビン/アルブミンのモル比を経時的に解析した。 ［薬物動態］ イブプロフェンの R-体及び S-体の薬物動態パラメータは母集団薬物動態解析を用いて算出した。 ［安全性］ 主にビリルビン毒性を評価した。
治験実施医療機関	1 施設
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.6-2　試験スケジュール

	Selection	5 min before 1st dose (a)	1st dose (a)	45-60 min after 1st dose (a)	6 hours after 1st dose (a)	24 hours after 1st dose (a)	45-60 min after 2nd dose (a)	48 hours after 1st dose (a)	72 hours after 1st dose (a)	At hospital discharge or 36 weeks GA
Study timing *		Baseline	T0	T45-60'	T6	T24	T24+45-60'	T48	T72	
Time window	within 12 hours before T0		0:00	45-60'	6h±1h	20-24 h	20-24 h ± 45-60'	44-48 h	68-72 h	
Ibuprofen infusion**			√			√		√		
Criteria for Inclusion	√									
Blood cell count	√								√	
Plasma Creatinine	√					√		√	√	
Plasma Na						√		√		
Plasma Electrolytes	√								√	
Plasma Glucose	√									
Central lab. plasma Bilirubin		TB/UB		TB/UB	TB/UB	TB/UB	TB/UB		TB/UB	
Bilirubin	TB/CB								TB/CB	
Serum albumin***	√									
Blood pH	√	√		√	√	√	√		√	
Central lab. plasma Ibuprofen		√		√	√	√	√		√	
Craniosonography	√									
Auditory Brainstem Responses										√
Echocardiography	√								√	
Safety assessment										√
Neurological score (± cerebral MRI)										√†

(a) refers to the "dose" of ibuprofen

* the timing is relative to the beginning of the infusion of the loading dose of ibuprofen defined as "T0"

** the 2 maintenance doses of ibuprofen were administered as closely as possible to T24 and T48 (i.e. 24 and 48 hours after the beginning of the loading dose, respectively)

*** albumin was determined additionally to the selection determination only in case of infusion of human serum albumin (see Appendix 2 of study protocol for references)

† at 40 weeks post conceptional age

TB: Total Bilirubin, UB: Unbound Unconjugated Bilirubin, CB: Conjugated Bilirubin

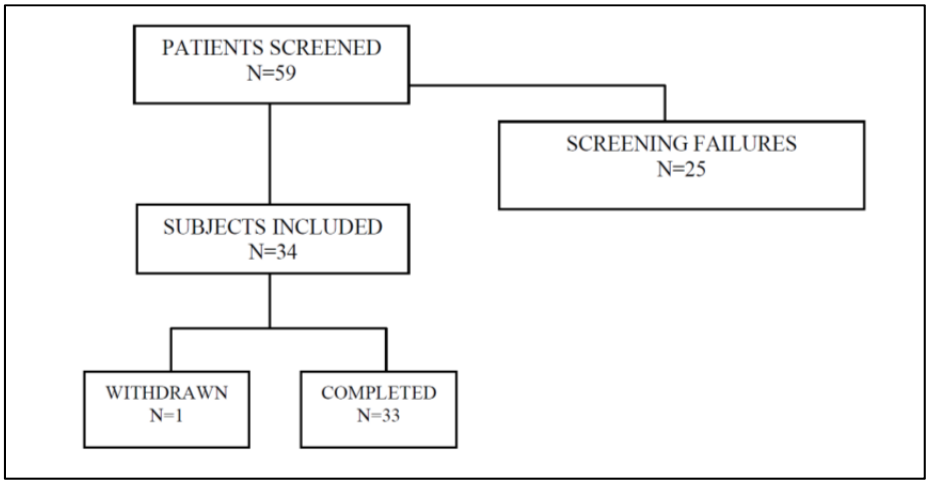
［CTD5.3.4.2-2 Table 10.5.1-1 から引用］

1) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.6-1 に示した。

スクリーニング例数は 59 例、組み入れ例数は 34 例、完了例は 33 例、中止例は 1 例［#[redacted]（重篤な有害事象による死亡例）］であった。

図 2.7.6.6-1　症例の内訳



［CTD5.3.4.2-2 第 11.1 項から引用］

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

外国人未熟児 PDA 患者における人口統計学的及び他の基準値特性の要約統計量を表 2.7.6.6-3 に示した。

在胎期間（以下、平均値±標準偏差）は 27.3±1.5 週、出生時体重は 985±251 g、性別は男性及び女性でそれぞれ 18 例及び 16 例、初回投与時の総ビリルビン（以下、平均値±標準偏差）は 6.0±1.6 mg/dL、初回投与時の非結合ビリルビンは 1.95±2.19 µg/dL、アルブミンは 28.7±2.3 g/L、総ビリルビン/アルブミンのモル比は 0.24±0.06 であった。

表 2.7.6.6-3　外国人未熟児 PDA 患者における人口統計学的及び他の基準値特性の要約統計量

	平均値(標準偏差)又は例数(%)
在胎期間(週)	27.3(1.5)
出生時体重(g)	982(251)
男性/女性(例)	18/16
出産前のグルココルチコイドの使用(例)	30(88.2)
早期破水(例)	8(23.5)
出産前の高血圧症(例)	4(11.5)
帝王切開(例)	21(61.8)
5 分アプガースコア	7.8(2.3)
CRIB スコア	4.5(3.0)
組み入れ時の換気(例) [従来の人口換気(CMV)/高頻度振動換気法(HFO)/経鼻持続的気道陽圧法(nCPAP)]	21(61.8)/11(32.4)/2(5.9)
サーファクタント療法(例)	34(100)

表 2.7.6.6-3　外国人未熟児 PDA 患者における人口統計学的及び他の基準値特性の要約統計量（続き）

	平均値(標準偏差)又は例数(%)
組み入れ時の酸素吸収(FiO_2%)	24.8(5.3)
光線療法(例)	32(100)
組み入れ時の生後年齢(日)	2.4(0.5)
初回投与時の総ビリルビン(mg/dL)	6.0±1.6
初回投与時の非結合ビリルビン(μg/dL)	1.95±2.19
アルブミン(g/L)	28.7(2.3)
総ビリルビン/アルブミンのモル比	0.24(0.06)

CTD5.3.4.2-2 Table12.2.2-1 を改変

3) 用量

外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェンの用量の要約統計量を表 2.7.6.6-4 に示した。

1 コース目におけるイブプロフェンの用量（以下、平均値±標準偏差）は、1 回目では 10.0±0.25 mg/kg、2 回目では 5.0±0.16 mg/kg、3 回目では 5.0±0.17 mg/kg であった。症例#[redacted] はおそらくイブプロフェンに関連した腎不全のため 3 回目投与されず、症例#[redacted] はおそらくイブプロフェンと関連しない血小板減少症のため 2 回目・3 回目ともに投与されなかった。

2 コース目におけるイブプロフェンの用量（以下、平均値±標準偏差）は、1 回目では 9.8±1.14 mg/kg、2 回目では 5.0±0.11 mg/kg、3 回目では 5.0±0.11 mg/kg であった。症例#[redacted] の初回用量のみ、5.5 mg/kg であった。

表 2.7.6.6-4　外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェンの用量の要約統計量

	平均値(標準偏差)[mg/kg]		
	初回	2 回目	3 回目
1 コース目(N=34)	10.0(0.25)	5.0(0.16)	5.0(0.17)
2 コース目(N=16)	9.8(1.14)	5.0(0.11)	5.0(0.11)

CTD5.3.4.2-2 第 12.3 項を改変

4) 有効性、薬力学及び薬物動態

(1) 有効性

外国人未熟児 PDA 患者にイブプロフェン投与後の PDA の状態を図 2.7.6.6-2 に、心臓超音波検査の要約統計量を表 2.7.6.6-5 に示した。

1 コース目の治療を受けた未熟児 PDA 患者は 34 例、動脈管が閉鎖した患者は 11 例、Pedea®を追加投与されなかった患者（二次的に自然閉鎖した患者）は 8 例、動脈管が開存した患者は 15 例であった。

動脈管が開存した患者 15 例及び動脈管が閉鎖した患者 11 例のうち再開した患者 1 例の計 16 例が 2 コース目の治療を受けた。2 コース後に動脈管が閉鎖した患者は 7 例、外科的結紮術を受けた患者は 9 例であった。

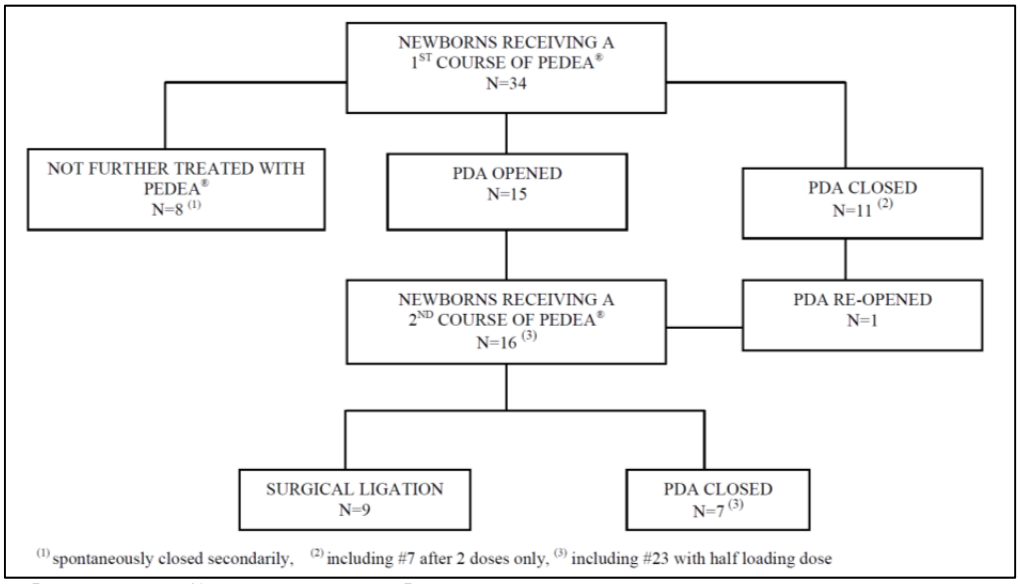
1 コース後に動脈管が閉鎖しなかった未熟児 22 例における在胎期間、出生時体重及び 1

分アプガースコアは、1 コース後に動脈管が閉鎖した 11 例に比し低い傾向であった［在胎期間の中央値：26.9 週 vs 28.6 週、出生時体重の中央値：892.5 g vs 1075 g、1 分アプガースコアの中央値：4.5 vs 6.0］。

スクリーニング時の血流（左→右）は 34 例（100.0%）に、逆流（左→右）は 28 例（82.4%）に確認された。スクリーニング時及び初回投与後 68～72 時間における動脈管径（以下、平均値±標準偏差）はそれぞれ 2.7±0.66 及び 1.7±0.45 mm、短絡路血流の最大値はそれぞれ 1.0±0.49 及び 1.4±0.57 m/s、LA/Ao 比はそれぞれ 1.5±0.44 及び 1.3±0.19 であった。

1 コース後に動脈管が閉鎖しなかった未熟児 22 例及び動脈管が閉鎖した未熟児 11 例におけるスクリーニング時の動脈管径（以下、中央値）はそれぞれ 2.6 及び 2.7 mm、短絡路血流の最大値はそれぞれ 0.8 及び 1.2 m/s、LA/Ao 比はそれぞれ 1.5 及び 1.4 で、心臓超音波検査での特徴的な所見はなかった。

図 2.7.6.6-2　外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン投与後の PDA の状態



［CTD5.3.4.2-2 第 12.4.3 項から引用］

表 2.7.6.6-5　外国人未熟児 PDA 患者における心臓超音波検査の要約統計量

	N=34
スクリーニング時	
血流（左→右） あり	34(100.0%)
逆流（左→右） あり	28(82.4%)
動脈管径(mm) 平均値(標準偏差)	2.7(0.66)
短絡路血流の最大値(m/s) 平均値(標準偏差)	1.0(0.49)
LA/Ao 比 平均値(標準偏差)	1.5(0.44)

表 2.7.6.6-5　外国人未熟児 PDA 患者における心臓超音波検査の要約統計量（続き）

	N=34
初回投与後 68-72 時間	
動脈管径(mm)	
平均値(標準偏差)	1.7(0.45)
短絡路血流の最大値(m/s)	
平均値(標準偏差)	1.4(0.57)
LA/Ao 比	
平均値(標準偏差)	1.3(0.19)

CTD5.3.4.2-2 Table 14.2.1-4 を改変

(2) 薬力学

外国人未熟児 PDA 患者における総ビリルビン及び非結合非抱合ビリルビンの要約統計量を表 2.7.6.6-6 に示した。

1 回目投与前及び 1 回目投与後 72 時間における総ビリルビン（以下、平均値±標準偏差）はそれぞれ 6.0±1.61 及び 5.8±2.19 mg/dL、非結合非抱合ビリルビンはそれぞれ 1.9±2.17 及び 1.5±1.74 µg/dL でいずれも減少傾向を示したが、イブプロフェンの投与による有意なビリルビン置換は認められなかった。

表 2.7.6.6-6　外国人未熟児 PDA 患者における総ビリルビン及び非結合非抱合ビリルビンの要約統計量

	平均値(標準偏差) [N=34]	
	総ビリルビン (mg/dL)	非結合非抱合ビリルビン(µg/dL)
1 回目投与前	6.0(1.61)	1.9(2.17)
1 回目投与後 45～60 分	6.0(1.50)	1.8(1.61)
1 回目投与後 6 時間(±1 時間)	5.8(1.90)	1.5(1.14)
1 回目投与後 20～24 時間	5.9(1.99)	1.7(1.81)
1 回目投与後 24 時間+(45～60)分	5.7(1.87)	1.7(2.07)
1 回目投与後 68～72 時間	5.8(2.19)	1.5(1.74)

CTD5.3.4.2-2 Table 14.2.2-1 及び Table 14.2.2-4 を改変

(3) 薬物動態

外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェンの R-体及び S-体の血漿中濃度の要約統計量を表 2.7.6.6-7 に、イブプロフェンの薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.6-8 に示した。

S-体の血漿中濃度は 1 回目 10 mg/kg 投与後 1～24 時間の間にわずかに減少し、2 回目 5 mg/kg 投与後 1 時間［1 回目投与後 24 時間+(45～60)分］における S-体の血漿中濃度は 1 回目 10 mg/kg 投与後 1 時間［1 回目投与後 45～60 分］における濃度と類似していた。3 回目 5 mg/kg 投与後 24 時間（1 回目投与後 68～72 時間）における S-体の血漿中濃度は 1 回目投与後 24 時間（1 回目投与後 20～24 時間）と類似していた。

R-体の血漿中濃度は 1 回目 10 mg/kg 投与後 1～24 時間の間に著明に減少し、2 回目 5 mg/kg 投与後 1 時間［1 回目投与後 24 時間+(45～60)分］における R-体の血漿中濃度は 1 回目 10 mg/kg 投与後 1 時間（1 回目投与後 45～60 分）における濃度のおよそ 1/2 であった。3 回目 5 mg/kg 投与後 24 時間（1 回目投与後 68～72 時間）における R-体の血漿中濃度は 1 回目投与後 24 時間（1 回目投与後 20～24 時間）と類似していた。

表 2.7.6.6-7　外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェンの血漿中濃度の要約統計量

	血漿中濃度（μg/mL） ［平均値(標準偏差)］	
	R-体	S-体
1 回目投与後 45～60 分	22.2(10.40)	34.6(12.09)
1 回目投与後 6 時間（1 時間）	2.4(1.56)	30.4(8.47)
1 回目投与後 20～24 時間	0.3(0.15)	24.0(8.50)
1 回目投与後 24 時間+（45～60 分）（2 回目投与後 45～60 分）	9.3(3.84)	39.8(11.48)
1 回目投与後 68～72 時間（3 回目投与後 20～24 時間）	0.3(0.13)	23.4(10.46)

CTD5.3.4.2-2 Table 14.2.2-2 及び Table 14.2.2-3 を改変

イブプロフェンにおける R-体及び S-体の平均最高血漿中濃度の推定値はそれぞれ 27.0 及び 40.7 μg/mL、S-体の AUC は R-体の AUC のおよそ 27 倍高い値を示した。

S-体の CL の推定値は 3.8 mL/h/kg、Vd は 154 mL/kg、$T_{1/2}$ は 35.2 時間であった。

R-体の CL の推定値は 86.0 mL/h/kg、Vd は 194 mL/kg、$T_{1/2}$ は 1.6 時間であった。

表 2.7.6.6-8　外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェンの薬物動態パラメータの要約統計量

イブプロフェン	要約統計量	Vd （mL/kg）	CL （mL/h/kg）	$T_{1/2}$ （h）	C_{max} （μg/mL）	AUC [a] （μg･h/mL）
S-体	平均値	154	3.8	35.2	40.7	868.9
	SD	35	2.8	14.7	9.2	341.9
R-体	平均値	194	86.0	1.6	27.0	32.5
	SD	58	26.8	0.3	10.0	12.2

（N = 33）

a：5 mg/kg 投与時の AUC

CTD5.3.4.2-2 Table 12.4.2-2 を改変

(4) 有効性、薬力学及び薬物動態の結論

1 コース目の治療を受けた未熟児 PDA 患者 34 例のうち、動脈管が閉鎖した患者は 11 例であった。2 コース目の治療を受けた患者 16 例のうち、動脈管が閉鎖した患者は 7 例、外科的結紮術を受けた患者は 9 例であった。

イブプロフェン投与後の総ビリルビン及び非結合非抱合ビリルビンはいずれも減少傾向であったが、有意なビリルビン置換は認められなかった。

R-体及び S-体の平均最高血漿中濃度推定値はそれぞれ 27.0 μg/mL 及び 40.7 μg/mL、S-体の AUC は R-体の AUC のおよそ 27 倍高い値を示した。

S-体の CL の推定値は 3.8 mL/h/kg、Vd は 154 mL/kg、$T_{1/2}$ は 35.2 時間であった。

R-体の CL の推定値は 86.0 mL/h/kg、Vd は 194 mL/kg、$T_{1/2}$ は 1.6 時間であった。

5) 安全性

(1) 有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約を表 2.7.6.6-9 に示した。

有害事象は 25 例（73.5%）98 件、頻度の高い SOC 別有害事象（≥10%）は「血液およびリンパ系障害」で 23 例（69.7%）、「感染症および寄生虫症」で 10 例（30.3%）、「胃腸障害」で 6 例（18.2%）、「外科および内科処置」で 5 例（15.2%）、「代謝および栄養障害」で 4 例（12.1%）であった。

頻度の高い PT 別有害事象（5%以上）は、「貧血」が 23 例（69.7%）、「敗血症」が 8 例（24.2%）、「壊死性大腸炎」及び「低ナトリウム血症」が 4 例（12.1%）、「胃腸出血」が 3 例（9.1%）、「腸管穿孔」「脳室内出血」「腎不全」「肺出血」「濃厚赤血球輸血」及び「輸血」が 2 例（6.1%）であった。

因果関係別有害事象は、「おそらく関連あり」では腎不全（2 例）、胃腸出血（1 例）、腸管穿孔（1 例）、貧血（1 例）及び脳室内出血（1 例）であった。なお、残りの事象は「おそらく関連なし」又は「データなし」であった。

表 2.7.6.6-9　外国人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	N=33
血液およびリンパ系障害	23(69.7%)
貧血	23(69.7%)
血小板減少症	1(3.0%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1(3.0%)
腸管閉鎖	1(3.0%)
眼障害	1(3.0%)
未熟児網膜症	1(3.0%)
胃腸障害	6(18.2%)
壊死性大腸炎	4(12.1%)
胃腸出血	3(9.1%)
腸管穿孔	2(6.1%)
腹膜炎	1(3.0%)
胆道系障害	1(3.0%)
胆汁うっ滞	1(3.0%)
感染症および寄生虫症	10(30.3%)
敗血症	8(24.2%)
腎盂腎炎	1(3.0%)
敗血症性ショック	1(3.0%)
代謝および栄養障害	4(12.1%)
低ナトリウム血症	4(12.1%)
神経系障害	3(9.1%)
脳室内出血	2(6.1%)
痙攣発作	1(3.0%)
腎および尿路障害	2(6.1%)
腎不全	2(6.1%)
乏尿	1(3.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(6.1%)
肺出血	2(6.1%)
低酸素症	1(3.0%)
肺高血圧症	1(3.0%)
外科および内科処置	5(15.2%)
濃厚赤血球輸血	2(6.1%)
輸血	2(6.1%)
鼡径部ヘルニア修復	1(3.0%)

MedDRA/J Ver.19.0、CTD5.3.4.2-2 Table 13.2.2-1 を改変

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

外国人未熟児 PDA 患者における重篤な有害事象一覧（死亡を含む）を表 2.7.6.6-10 に示した。なお、中止に至った有害事象はなかった。

重篤な有害事象は 7 例 11 件［うち 1 例（#[redacted]）は死亡例］で、「壊死性大腸炎」が 4 件、「腸管穿孔」が 2 件、「腎不全」「多臓器機能不全症候群」「胃腸出血」「腹膜炎」及び「腸管閉鎖」がそれぞれ 1 件であった。因果関係は、「胃腸出血」の 1 件及び「腸管穿孔」の 1 件がおそらく関連あり、「腹膜炎」を除く残りの事象がおそらく関連なしの事象であった。なお、「腹膜炎」に関する因果関係はデータなしであった。

表 2.7.6.6-10　外国人未熟児 PDA 患者における重篤な有害事象一覧

被験者番号	有害事象番号	器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	治験薬の中止	転帰	因果関係
[redacted]	8	胃腸障害/壊死性大腸炎	なし	回復(後遺症あり)	おそらく関連なし
	9	胃腸障害/腸管穿孔	なし	回復(後遺症あり)	おそらく関連なし
[redacted]	8	胃腸障害/壊死性大腸炎	なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	14	腎および尿路障害/腎不全	なし	致死的	おそらく関連なし
	27	一般・全身障害および投与部位の状態/多臓器機能不全症候群	－	致死的	おそらく関連なし
[redacted]	7	胃腸障害/胃腸出血	なし	回復	おそらく関連あり
	9	胃腸障害/腸管穿孔	なし	回復	おそらく関連あり
	28	胃腸障害/腹膜炎	－	回復	－
[redacted]	8	胃腸障害/壊死性大腸炎	なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	22	先天性、家族性および遺伝性障害/腸管閉鎖	なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	8	胃腸障害/壊死性大腸炎	なし	回復	おそらく関連なし

MedDRA/J Ver.19.0、CTD5.3.4.2-2 Table 14.3.1-2 及び Appendix 16.2.16 を改変

b) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

重篤な有害事象に関する詳細な叙述は、CTD5.3.4.2-2 第 13.3 項に記載した。

(3) 臨床検査

外国人未熟児 PDA 患者における体重、水分摂取量及び尿量の要約統計量を表 2.7.6.6-11 に、臨床検査の要約統計量を表 2.7.6.6-12 に示した。

体重及び水分摂取量は、スクリーニング時から 1 回目投与後 68～72 時間までの値に大きな変動はみられなかった。尿量では、投与後に僅かな減少がみられたが、1 mL/kg/h 未満の尿量は 1 回目投与後 48 時間に 1 例（#[redacted]）に 1 回のみであった。

血液学的検査では、スクリーニング時及び 1 回目投与後 68～72 時間におけるヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、リンパ球、好中球、血小板数及び赤血球数の値に大きな変動はみられなかった。

血液生化学的検査では、スクリーニング時、1 回目投与後 20～24 時間、44～48 時間及び 68～72 時間におけるナトリウム及びクレチニン値、スクリーニング時及び 1 回目投与後 68～72 時間におけるカリウム、総ビリルビン及び抱合ビリルビン値、並びにスクリーニング時～1 回目投与後 68～72 時間における pH に大きな変動はみられなかったが、>140 µmol/L のクレアチニン値が 1 例（#[redacted]）に 2 回、<135 µmol/L のナトリウム値が 9 例（#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]）に、>6.5 mmol/L のカリウム値が 1 例（#[redacted]）に、1 回目投与後 6 時間における pH の異常値（6.98）が 1 例（#[redacted]）に 1 回認められた。

表 2.7.6.6-11　外国人未熟児 PDA 患者における体重、水分摂取量及び尿量の要約統計量

項目	平均値±標準偏差(N=34)			
	スクリーニング時	1 回目投与後 20～24 時間	1 回目投与後 44～48 時間	1 回目投与 68～72 時間
体重(g)	860.9±220.6	857.8±230.3	875.0±233.5	887.7±238.9
水分摂取量(mL/kg/h)	5.0±1.1	5.8±1.1	6.3±1.3	6.5±1.9
尿量(mL/kg/h)	4.5±1.6	3.2±1.0	3.7±1.1	3.6±1.1

CTD5.3.4.2-2 Table 14.3.2-19、Table 14.3.4-1 及び Table 14.3.4-2 を改変

表 2.7.6.6-12　外国人未熟児 PDA 患者における臨床検査の要約統計量

項目	平均値±標準偏差(N=34)			
	スクリーニング時	1 回目投与後 20～24 時間	1 回目投与後 44～48 時間	1 回目投与後 68～72 時間
ナトリウム(mmol/L)	142.9±5.2	139.4±4.9	139.2±3.8	140.3±2.6
<135 mmol/L	2(5.9%)	4(11.8%)	4(11.8%)	1(2.9%)
カリウム(mmol/L)	4.5±0.6	－	－	4.8±1.0
>6.5 mmol/L	0(0.0%)	－	－	1(2.9%)
クレアチニン(μmol/L)	92.4±17.22	92.1±16.70	94.5±18.86	93.5±17.17
>140 μmol/L	1(2.9%)	0(0.0%)	1(2.9%)	0(0.0%)
総ビリルビン(μmol/L)	101.5±27.9	－	－	105.3±35.1
抱合ビリルビン(μmol/L)	14.0±5.1	－	－	12.9±4.9
ヘモグロビン(g/dL)	13.6±1.9	－	－	11.1±1.8
ヘマトクリット(%)	40.5±5.4	－	－	33.3±5.5
白血球数(/mm^3)	13710±12242	－	－	12989±7388
リンパ球(%)	31.9±13.2	－	－	37.3±16.3
好中球(%)	57.8±16.0	－	－	39.2±18.1
血小板数(/mm^3)	261324±115480	－	－	275667±102408
赤血球数(10E6/mm^3)	3.6±0.5	－	－	3.1±0.5

CTD5.3.4.2-2 Table 14.3.2-1、Table 14.3.2-3、Table 14.3.2-5、及び Table 14.3.2-10～Table 14.3.2-18 を改変

表 2.7.6.6-12　外国人未熟児 PDA 患者における臨床検査の要約統計量（続き）

時期	pH(N=34)
スクリーニング時	7.25±0.05
投与前	7.24±0.06
1 回目投与後 45～60 分	7.25±0.05
1 回目投与後 6 時間(±1 時間)	7.27±0.08
1 回目投与後 20～24 時間	7.27±0.07
1 回目投与後 24 時間+(45～60)分	7.26±0.06
1 回目投与後 68～72 時間	7.25±0.06

CTD5.3.4.2-2 Table 14.3.2-9 を改変

(4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

a) バイタルサイン

外国人未熟児 PDA 患者におけるバイタルサイン（収縮期動脈血圧、拡張期動脈血圧、平均動脈血圧、心拍数、FiO_2 及び換気の種類）の要約統計量を表 2.7.6.6-13 に示した。

スクリーニング時から 1 回目投与後 68～72 時間までの値に大きな変動はみられなかった。

表 2.7.6.6-13　外国人未熟児 PDA 患者におけるバイタルサインの要約統計量

時期	平均値±標準偏差(N=34)					
	収縮期動脈血圧 (mmHg)	拡張期動脈血圧 (mmHg)	平均動脈血圧 (mmHg)	心拍数 (/min)	FiO_2 (%)	換気の種類 [a]
スクリーニング時	49.1±8.08	28.3±6.01	35.3±6.26	154.2±12.2	24.8±5.25	21(61.8%) 11(32.4%) 2(5.9%) 0(0.0%)
投与前	51.1±7.16	31.4±7.44	38.0±6.82	154.3±12.1	26.6±8.81	20(58.8%) 11(32.4%) 3(8.8%) 0(0.0%)
1 回目投与後 45～60 分	51.4±9.38	32.7±8.48	38.8±7.07	149.4±12.6	25.6±9.27	20(58.8%) 11(32.4%) 3(8.8%) 0(0.0%)
1 回目投与後 6 時間 (±1 時間)	53.5±9.12	32.6±8.53	39.8±7.52	153.4±12.0	26.0±9.76	21(61.8%) 9(26.5%) 3(8.8%) 1(2.9%)
1 回目投与後 20～24 時間	53.4±8.49	32.1±8.18	39.0±6.44	152.1±11.4	23.0±4.13	20(58.8%) 9(26.5%) 4(11.8%) 1(2.9%)
1 回目投与後 24 時間 +(45～60)分	54.8±8.80	33.1±7.53	40.3±7.60	146.8±10.6	23.1±4.41	18(52.9%) 9(26.5%) 3(8.8%) 1(2.9%)
1 回目投与後 44～48 時間	52.6±7.84	32.8±7.90	39.1±7.16	147.0±10.5	22.2±3.10	18(52.9%) 11(32.4%) 3(8.8%) 1(2.9%)
1 回目投与後 68～72 時間	56.4±9.61	33.8±7.24	41.3±7.45	150.2±11.6	21.6±1.45	16(47.1%) 16(47.1%) 0(0.0%) 1(2.9%)

a：［1 段目］CMV、［2 段目］nCPAP、［3 段目］HFO、［4 段目］自発呼吸

CTD5.3.4.2-2 Table 14.3.3-1、Table 14.3.3-2、Table 14.3.3-3、Table 14.3.3-4、Table 14.3.3-5 を及び Table 14.3.3-6 を改変

b) 聴性脳幹反応

評価対象例 27 例中 19 例における修正在胎期間 36 週での聴力は正常と考えられた。

右耳 V-I 潜時及び左耳 V-I 潜時（以下、平均値±標準偏差）はそれぞれ 5.4±0.4 及び 5.4±0.6、右耳 V/I 振幅比及び左耳 V/I 振幅比はそれぞれ 1.3±0.7 及び 1.3±0.8 であった。

6 例の未熟児における V-I 波形間の潜時は+2SD から+4SD の間であったが、V/I 振幅比の減少は有意ではなかった。

聴性脳幹反応では、聴覚路に対するビリルビン又はイブプロフェンの毒性はわずか又は認められなかった。

c) Amiel-Tison の神経学的スコア

Amiel-Tison の神経学的スコアでは、ビリルビンの神経毒性は認められなかった。

22 例の未熟児における修正在胎期間 40 週での Amiel-Tison の神経学的スコアは正常と考えられた。7 例の未熟児でわずかな異常所見がみられ、これらは筋緊張低下及び過活動によるものであった。

わずかな臨床的な異常は在胎期間 40 週あたりの未熟児で多くみられるが、これらの異常所見にビリルビン毒性との関連はなかった。

(5) 安全性の結論

有害事象は 34 例中 25 例（73.5%）に 98 件で、最も頻度の高い SOC 別有害事象は「血液およびリンパ系障害（69.7%）」、PT 別有害事象は「貧血（69.7%）」であった。

重篤な有害事象は 7 例 11 件（うち 1 例は死亡例）、おそらく関連ありの事象は「胃腸出血」及び「腸管穿孔」であった。

臨床検査では、>140 µmol/L のクレアチニン値が 1 例に 2 回、<135 µmol/L のナトリウム値が 9 例に、>6.5 mmol/L のカリウム値が 1 例に、初回投与後 6 時間における pH の異常値（6.98）が 1 例に 1 回認められた。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目では、初回投与後 48 時間における 1 mL/kg/h 未満の尿量が 1 例（#[redacted]）に 1 回のみ認められた。聴覚路に対するビリルビン又はイブプロフェンの毒性はわずか又は認められず、ビリルビンの神経毒性は認められなかった。

2.7.6.7 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）

.....5.3.5.1-1

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、二重盲検比較試験の概要を表 2.7.6.7-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.7-2 に示した。

表 2.7.6.7-1 試験の概要

項目	内容
試験の標題	未熟児を対象としたPDAの早期治療に対するイブプロフェン L-リシン静注溶液の無作為化・二重盲検試験
試験番号	FCR-00-01/CB88
試験の目的	生後 72 時間未満の無症候性 PDA を伴う極低出生体重児に対するイブプロフェン L-リシンの早期治療効果を検討する。
試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、群間比較、多施設共同試験、第 III 相試験
対象	［選択基準］ 1) 出生時体重 500～1000 g、在胎期間 30 週までの未熟児（性別不問） 2) 心臓超音波検査で動脈管短絡路が確認された無症候性 PDA 3) 無作為化時点で生後 72 時間未満の未熟児 4) 多児出産児の場合、適格性基準を満たす年長の 2 人のうち 1 人であった者 5) 親による文書同意が得られた者 ［除外基準］ 6) 主な先天性奇形及び/又は染色体異常を有した未熟児 7) 重度な先天性細菌感染が確認された者 8) 母親が出産前 72 時間未満に NSAIDs を服用した者 9) 出生後にステロイド療法を受けた者 10) 昇圧剤の高用量を必要とする持続的ショック症状（個々の症状により規定されている最大の昇圧剤治療を行っても、在胎期間に相応しい平均動脈圧±2SD を維持できない者） 11) 無作為化を行う 8 時間前に尿流速が<0.5 mL/kg/hr の腎不全又は乏尿の者（出生後、最初の 24 時間における未熟児の無尿は受け入れ可） 12) 血小板数＜75,000/mm^3 の者 13) 出血傾向のある者（穿刺部位から血が滲み出る者） 14) 新生児科の医師により生存期間が 48 時間未満と推測された者 15) 他の治験に参加していた者 16) 下記の 5 つの基準のうち 3 つの症候性 PDA が確認された者 － Bounding pulse（拍動） － Hyperdynamic precordium（前胸部高心拍出量） － Pulmonary edema（肺浮腫） － Increased cardiac silhouette（心陰影増加） － Systolic murmur（収縮期心雑音） 又は血行動態学的に重大な動脈管を有すると考えられる 17) 出生後に NSAIDs を投与された者
試験薬	・イブプロフェン L-リシン ・プラセボ
用法・用量	・イブプロフェン L-リシン：イブプロフェン L-リシンを 24 時間間隔で 10～15 分かけて 3 回静脈内投与した（イブプロフェンとして初回に 10 mg/kg、その 24 時間後、48 時間後に 5mg/kg） ・プラセボ：イブプロフェン L-リシンと同様の方法でプラセボ液を 3 回静脈内投与した

表 2.7.6.7-1　試験の概要（続き）

項目	内容
投与回数	3 回
前治療法及び併用療法	出産前 72 時間未満に母親への NSAIDs の使用及び出生後のステロイド療法を禁止した。 治験期間中、インドメタシンを救済治療に使用しない限り、他の NSAIDs は併用禁止とした。
症例数	目標症例数：120 例（1 群 60 例） 完了例数：133 例（イブプロフェン L-リシン：66 例、プラセボ：67 例） 解析対象例数：136 例（イブプロフェン L-リシン：68 例、プラセボ：68 例）
評価項目／基準	［有効性主要評価項目］ ・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（14 日以内の死亡例及び脱落例を含む場合） ・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 ＜救済治療の基準＞ 心臓超音波検査所見が陽性で、かつ下記 5 項目のうち 3 項目該当する症候性 PDA が認められる場合 ・拍動 ・前胸部高心拍出量 ・肺浮腫 ・心陰影増加 ・収縮期心雑音 又は新生児科医により血行動態学的に重大な動脈管と判断される場合。 ［有効性関連評価項目］ 救済治療開始時の日齢、血液動態学的に重大な症状（拍動、前胸部高心拍出量、肺浮腫、心陰影増加、収縮期心雑音）を有する症例の割合、救済治療別症例の割合、初回投与後 12 時間以内における SaO_2 及び FiO_2 ［薬物動態／薬力学的評価項目］ ・血漿中イブプロフェン濃度／血漿中プロスタノイド濃度 ［安全性評価項目］ 非重篤で重要な有害事象、重篤な有害事象、臨床検査（腎機能、血液学的検査、肝機能検査、血清ビリルビン）、胃腸機能［壊死性腸炎（NEC）］、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［脳室内出血（IVH）］、呼吸機能、肺出血、肺高血圧症 ［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、死亡
統計解析法	すべての変数は ITT 解析対象集団で解析した。有効性主要評価項目は、14 日以内に救済治療、死亡又は脱落した症例の割合とした。 有効性は、以下の 4 つ項目を用いて評価した。 (1)14 日以内に救済治療、死亡又は脱落した症例の割合 (2)14 日以内に救済治療を受けた症例の割合 (3)いずれかの時点で救済治療を受けた症例の割合 (4)試験期間中のいずれかの時点で救済治療、死亡又は脱落した症例の割合 救済治療を受けた症例の割合を評価するため、治療群及び施設を要因としたロジスティック回帰分析を行った。出生時体重（500-750 g、751-1015 g）、在胎期間（<28 週、≥28 週）、性別、HFOV 使用の有無及び生後 7 日間以内の体重減少の最大値を共変量とした有効性主要評価項目の確認解析を行った。 プロトコルを完了した症例の有効性解析を行った。 完了例は「1 a)試験薬を 3 回すべて投与された、又は 1 b)無作為化後、14 日間中に救済された又は死亡した、及び 2)死亡例を除き、14 日間観察された被験者」と定義した。
治験実施医療機関	15 施設
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.7-2　試験スケジュール

Description	Collected From Birth	Baseline/ Enrollment	Study Day 1	Study Day 2	Study Day 3	Study Day 4	Study Day 5	Study Day 6	Study Day 14/Exit	Rescue	As Needed	Follow-Up[a]
Infant Eligibility Criteria		X										
Infant Demographic Data		X										
Maternal History		X										
Randomization		X										
Infant Medications[b]	X								X		X	
Physical Examination		X				X			X	X		
Daily Measures[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Daily Intake and Urine Measures[d]	X	X	X	X	X	X	X	X				
Blood Transfusion Record[b]	X								X		X	
Respiratory Status		X				X			X			
Echocardiogram Results[e]		<72 hours of life							X[e]	X		
Cerebral Ultrasound Results IVH						Day closest to SD4			Day closest to SD14			
Study Drug Administration			X[f]	X[g]	X[h]							
Daily Blood Chemistries[d,i]		X [R][j]	X [SOC][k]	X [SOC][k]	X [SOC][k]	X [SOC][k]	X [SOC][k]	X [SOC][k]				
Liver Enzymes[l]		X [R][j]							X [R][m]			
Hematology (CBC)[n]		X [R][j]				X [R][m]						
Plasma Ibuprofen Collection			1H post dose 1	24H post dose 1	48H post dose 1			120H post dose 1				
Plasma Prostanoid Collection[o]		Prior to dose 1	1H post dose 1		1H post dose 3							
CYP2C9 Genotyping[p,q]									X			
Clinical Rescue Form										X		
Deviation From Protocol									X			

表 2.7.6.7-2　試験スケジュール（続き）

Description	Collected From Birth	Baseline/ Enrollment	Study Day 1	Study Day 2	Study Day 3	Study Day 4	Study Day 5	Study Day 6	Study Day 14/Exit	Rescue	As Needed	Follow-Up[a]
Significant But Not Serious Adverse Events											X	
Serious Adverse Events											X	
ROP, BPD, PVL												X

SOC = standard of care; SD = study day; CBC = complete blood count; ROP = retinopathy of prematurity; BPD = bronchopulmonary dysplasia; PVL = periventricular leukomalacia

a Follow-Up measures were collected at 36 weeks adjusted gestational age.
b Medications and blood transfusions were collected everyday from birth until Study Day 14.
c Daily measures included vital signs (blood pressure, pulse, respiration rate) and weight. Weight must have been obtained each day as per SOC.
d Data were captured daily from birth through Study Day 6.
e Additional ECHOs were performed if clinical symptoms of PDA were present and rescue therapy was contemplated. The Study Day 14 cardiac ECHO was not required if the study subject's PDA was closed by surgical ligation.
f First dose of study drug/placebo was administered a maximum of four hours post confirmation by ECHO/randomization.
g Second dose of study drug/placebo was administered at 24 hours (± 1 hour) after dose 1. In the event that the administration of dose 2 was delayed, dose 3 should have been at least 12 hours after dose 2.
h Third dose of study drug/placebo was administered at 48 hours (± 1 hour) after dose 1.
i Daily blood chemistries included blood urea nitrogen (BUN), creatinine, total and direct bilirubin, and electrolytes.
j Baseline samples should have been collected within 48 hours prior to dose 1. These could have been recorded from laboratory work completed as per SOC, but must have been drawn if not otherwise available.
k Data from routine blood tests should have been obtained from samples taken after 4 am but closest to 6 am.
l Liver enzymes to be collected were aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and gamma glutamyl transferase (GGT).
m Measurements could have been recorded from laboratory work completed as per SOC, but must have been drawn if not routinely available. The sample could have been drawn at anytime during the day.
n Hematology to be collected included hematocrit, hemoglobin, white blood cell (WBC), and platelet count.
o Blood samples for prostanoid concentration were not required, but were optional as elected at each study site.
p Blood sample should have been taken at least 14 days after a whole blood transfusion.
q Blood for this test could have been collected any time after the third dose had been administered.

［CTD5.3.5.1-1 Table 1 から引用］

1) 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.7-3 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 ITT 解析対象集団はいずれも 68 例、中止例（3 回投与されなかった又は 14 日間観察されなかった）はそれぞれ 7 例（10.3%）及び 10 例（14.7%）であった。

主な中止理由は、イブプロフェン L-リシン群では「死亡」、プラセボ群では「医師による中止」及び「死亡」であった。

表 2.7.6.7-3　症例の内訳

項目	イブプロフェン L-リシン	プラセボ
ITT 解析対象集団(N)	68	68
	例数(%)	例数(%)
中止理由 [a]	7(10.3)	10(14.7)
有害事象	1(1.5)	0(0.0)
医師による中止	1(1.5)	4(5.9)
死亡	4(5.9)[b]	4(5.9)[c]
その他	1(1.5)	2(2.9)

a：主な中止理由

b：5 番目の未熟児（被験者 [redacted]）は 14 日間中に死亡したが、主な中止理由は医師による中止（Indocin®：インドメタシンによる治療を計画）であった。

c：5 番目の未熟児（被験者 [redacted]）は 14 日間中に死亡したが、主な中止理由は医師による中止（IVH Grade 2）であった。

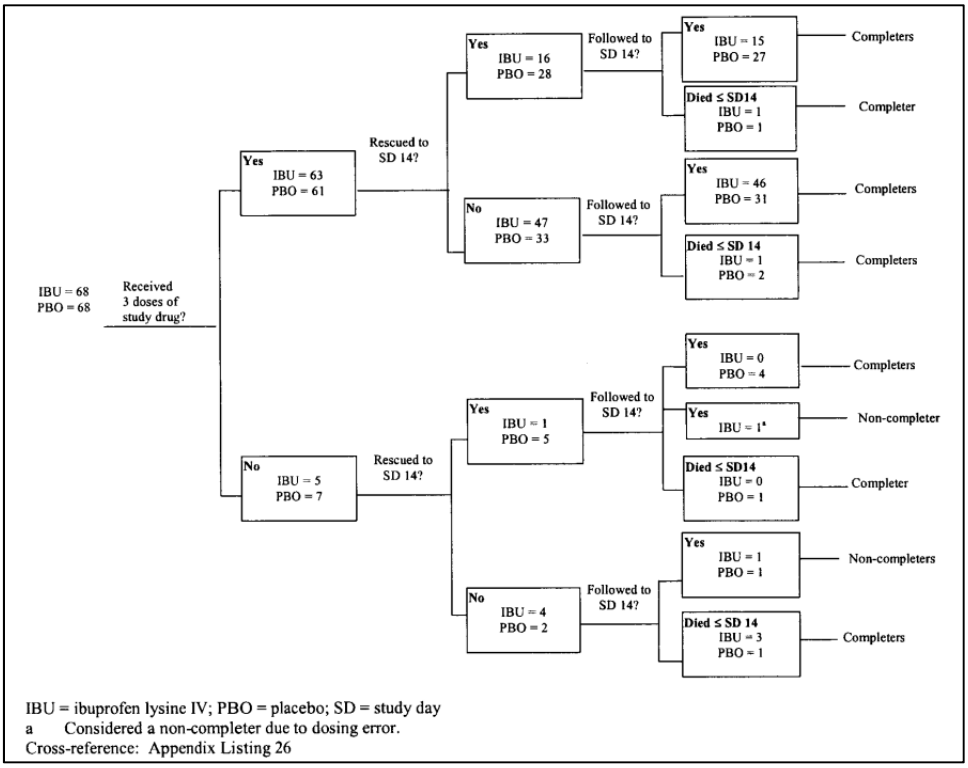
CTD5.3.5.1-1 Table 3 を改変

次に、完了例の内訳を図 2.7.6.7-1 に示した。完了例は「1 a)試験薬を 3 回すべて投与された、又は 1 b)無作為化後、14 日間中に救済された又は死亡した、及び 2)死亡例を除き、14 日間観察された被験者」と定義した。また、誤投与の場合は、完了例から除外した（CTD5.3.5.1-1 第 10.1 項参照）。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における完了例はそれぞれ 66 例（97.1%）及び 67 例（98.5%）であった。

中止した患者（表 2.7.6.7-3）は、「3 回投与されなかった患者（イブプロフェン L-リシン群：5 例、プラセボ群：7 例）」又は「3 回すべて投与され、死亡した患者（イブプロフェン L-リシン群：2 例、プラセボ群：3 例）」であった。

図 2.7.6.7-1　完了例の内訳



［CTD5.3.5.1-1 Figure 1 から引用］

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

外国人未熟児 PDA 患者における人口統計学的及び他の基準値の特性の要約統計量を表 2.7.6.7-4 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人口統計学的特性は類似していた。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における出生時体重、在胎期間、性別、1 分アプガースコア、5 分アプガースコア、母体年齢及び母体のステロイドの使用に有意な差はなかった。

表 2.7.6.7-4　外国人未熟児 PDA 患者における人口統計学的及び他の基準値の特性の要約統計量

項目	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
出生時体重(g)		
平均値(標準偏差)	798.5(128.74)	797.3(132.80)
在胎期間(週)		
<27[n(%)]	51(75.0)	49(72.1)
27-28[n(%)]	14(20.6)	15(22.1)
29-31[n(%)]	3(4.4)	4(5.9)
平均値(標準偏差)	26.1(1.30)	26.2(1.42)

表 2.7.6.7-4　外国人未熟児 PDA 患者における人口統計学的及び他の基準値の特性の要約統計量（続き）

項目	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
性別[n (%)]		
男性	32(47.1)	37(54.4)
女性	36(52.9)	31(45.6)
1 分アプガースコア	(n=67)	(n=67)
平均値(標準偏差)	4.3(2.6)	4.4(2.4)
5 分アプガースコア	(n=67)	
平均値(標準偏差)	6.7(2.1)	6.7(1.9)
母体年齢(歳)		
平均値(標準偏差)	28.0(6.6)	27.8(6.6)
出生前のステロイド投与[n (%)]		
あり	51(75.0)	48(70.6)
なし	16(23.5)	20(29.4)
利用できず	1(1.5)	0(0.0)
多胎出産[n (%)]		
あり	14(20.6)	19(27.9)
なし	54(79.4)	49(72.1)
分娩の種類[n (%)]		
経膣	28(41.2)	21(30.9)
帝王切開	40(58.8)	47(69.1)

CTD5.3.5.1-1 Table 5 を改変

3) 用量

外国人未熟児 PDA 患者における用量の要約統計量を表 2.7.6.7-5 に示した。

1 回目、2 回目及び 3 回目のイブプロフェンの用量（以下、平均値±標準偏差）はそれぞれ 8.0±1.3、4.0±0.6 及び 4.0±0.6 mg であった。

表 2.7.6.7-5　外国人未熟児 PDA 患者における用量の要約統計量

投与群		用量(mg)		
		1 回目	2 回目	3 回目
イブプロフェン L-リシン	平均値	8.0	4.0	4.0
	標準偏差	1.3	0.6	0.6
	例数	68	66	63

CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 19 を改変

4) 有効性

(1) 有効性主要評価項目

外国人未熟児 PDA 患者における救済治療を必要とした症例の割合を表 2.7.6.7-6 に示した。

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あった。

イブプロフェン L-リシン群における 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合（25.0%）はプラセボ群（48.5%）に比し有意に低値であった。

表 2.7.6.7-6　外国人未熟児 PDA 患者における救済治療を必要とした症例の割合

項目		イブプロフェン L-リシン (N=68) n(%)	プラセボ (N=68) n(%)	P 値
試験開始後 14 日以内に救済治療、死亡又は脱落した症例(合計)		21(30.9)	36(52.9)	0.0052 [a] 0.0014 [b]
内訳	14 日以内に救済治療を必要とした症例	17(25.0)	33(48.5)	0.0029 [a] 0.0013 [b]
	死亡した症例 (死亡前に救済治療なし)	4(5.9)	3(4.4)	
	脱落した症例 (脱落前に救済治療なし)	0(0.0)	0(0.0)	

a：施設を要因とするロジスティック回帰分析に基づく χ^2 検定

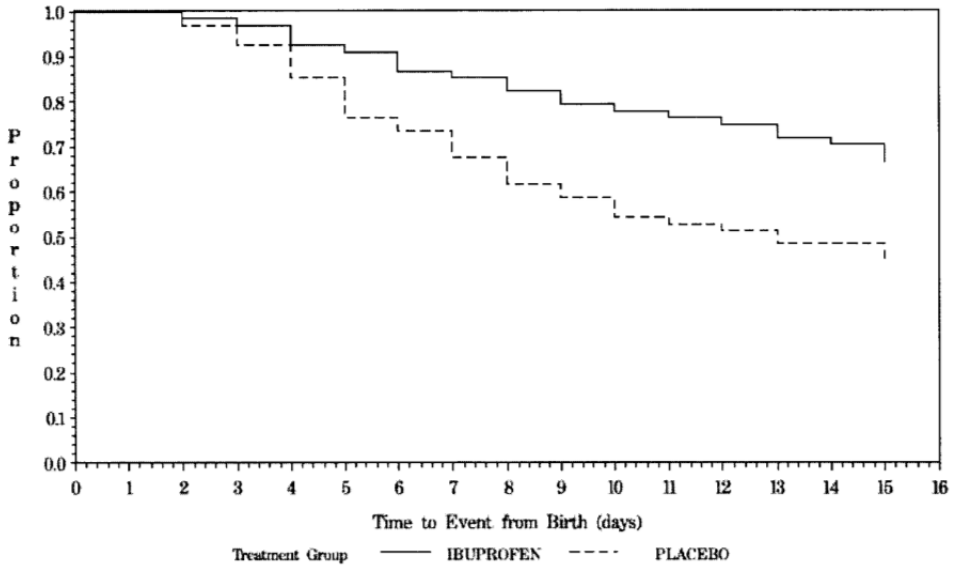
b：治療群、施設、出生時体重(500-750g、751-1015g)、在胎期間(<28 週、≥28 週)、性別、HFOV 使用の有無及び生後 7 日間以内の体重減少の最大値を要因とするロジスティック回帰分析

CTD5.3.5.1-1 Table 6 を改変

次に、外国人未熟児 PDA 患者における 14 日以内に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移を図 2.7.6.7-2 に示した。

イブプロフェン L-リシン群における 14 日間中に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合はプラセボ群に比し有意に高値であった。また、イブプロフェン L-リシン群における試験期間中に初回救済治療を受けた時の年齢はプラセボ群に比し有意に高値（CTD5.3.5.1-1 Appendix Figure 2）、修正在胎期間 36 週時点までの救済又は死亡しなかった症例の割合はプラセボ群に比し有意に高値であった（CTD5.3.5.1-1 Appendix Figure 3）。

図 2.7.6.7-2　外国人未熟児 PDA 患者における 14 日以内に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移



Note: Median Study Day 1 age is approximately one day. Curves ending at proportion > 0 show the remaining percentage of infants censored.
Log-rank p-value is 0.0056.
Cross-reference: Appendix Figure 1

［CTD5.3.5.1-1 Figure 2 から引用］

(2) 有効性関連評価項目

救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における初回救済治療開始時年齢の要約統計量を表 2.7.6.7-7 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初回投与後 14 日以内に救済治療を必要とした患者の初回救済治療開始時年齢に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.7-7　救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における初回救済治療開始時年齢の要約統計量

初回救済治療開始時年齢(日)	イブプロフェン L-リシン (N=17)	プラセボ (N=33)	P 値 [a]
平均値(標準偏差)	8.7(3.77)	6.9(3.16)	≥0.10

a：Wilcoxon 順位和検定
CTD5.3.5.1-1 Table 7 を改変

救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における救済治療に至った症状を有する症例の割合を表 2.7.6.7-8 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救済治療を必要とした患者のうち 14 日間中に救済治療に至った症状を有する症例の割合に有意な差は認められなかった。

救済治療に至った最も頻度の高い症状はいずれの群においても「新生児科医による血行

動態学的に重大な動脈管」で、次いで「拍動」及び「収縮期心雑音」であった。

表 2.7.6.7-8　救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における救済治療に至った症状を有する症例の割合

項目	イブプロフェン L-リシン(N=17) n(%)	プラセボ (N=33) n(%)	P 値
拍動	6(35.3)	12(36.4)	≥0.10
前胸部高心拍出量	2(11.8)	3(9.1)	≥0.10
肺浮腫	3(17.6)	5(15.2)	≥0.10
心陰影増加	1(5.9)	5(15.2)	≥0.10
収縮期心雑音	6(35.3)	15(45.5)	≥0.10
新生児科医による血行動態学的に重大な動脈管	14(82.4)	25(75.8)	

CTD5.3.5.1-1 Table 8 を改変

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における 14 日目に動脈管の短絡路の所見がない症例の割合はそれぞれ 76.7%及び 70.5%で、その割合に有意な差はなかった。

救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における救済治療別症例の割合を表 2.7.6.7-9 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イブプロフェン又はインドメタシンによる救済治療もしくは外科的結紮術を受けた症例の割合に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.7-9　救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における救済治療別症例の割合

救済治療の種類	イブプロフェン L-リシン(N=17) n(%)	プラセボ (N=33) n(%)	P 値 [a]
インドメタシン又はイブプロフェン	15(88.2) [b]	33(100.0)	0.0594
インドメタシン	11(64.7)	29(87.9)	
イブプロフェン	4(23.5)	4(12.1)	
外科的結紮術	8(47.1)	9(27.3)	≥0.10

a：CMH 検定

b：2 例の被験者は事前の医療的救済なしに外科的結紮術を施行

CTD5.3.5.1-1 Table 9 を改変

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。

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 12 時間までの SaO_2

（以下、平均値）はそれぞれ 92.2～93.0%及び 92.7～93.0%、1 回目投与後 12 時間までの FiO_2（以下、平均値）はそれぞれ 31.4～32.7%及び 32.7～35.2%であった。

(3) 統計解析上の論点

a) 共変量による調整

出生時体重（500-750 g、751-1015 g）、在胎期間（<28 週、≥28 週）、性別、HFOV の使用の有無、生後 7 日間の体重減少の最大値、又は施設を共変量とし、有効性主要評価項目の確認解析を行った。解析結果は有効性主要解析の結果と一致した。

b) 患者の「有効性評価の部分集団」の使用

プロトコルを完了した患者の有効性解析を行った。完了例は「1 a)試験薬を 3 回すべて投与された、又は 1 b)無作為化後、14 日間中に救済された又は死亡した、及び 2)死亡例を除き、14 日間観察された被験者」と定義した。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における完了例解析対象例数はそれぞれ 66 例及び 67 例であった。完了例における解析結果（14 日以内に救済、死亡又は脱落した症例 ; 14 日以内に救済治療を必要とした症例 ; 救済、死亡又は脱落した全症例）は ITT における解析結果と類似していた。

c) 部分集団の検討

出生時体重（500-750 g、751-1015 g）、在胎期間（<28 週、≥28 週）、性別、HFOV の使用の有無、生後 7 日間の体重減少の最大値、又は施設を共変量とし、有効性主要評価項目の確認解析を行った。共変量による調整後の結論は不変であった。

(4) 有効性の結論

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。

5) 安全性

(1) 有害事象

a) 同意取得時から最終投与後 30 日目まで（プロトコルで設定した収集期間）に発現した有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約を表 2.7.6.7-10 に、有害事象（非重篤で重要な有害事象及び重篤な有害事象の合算）の要約を表 2.7.6.7-11 に、壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血発現率を表 2.7.6.7-12 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例数（発現率）はそれぞれ 60 例（88.2%）及び 63 例（92.6%）で、そ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-リシン群及びプラセボ群における有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 62 例（91.2%）及び 65 例（95.6%）であった。また、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、並びに壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧及び脳室内出血の発現率にも両群間に有意な差は認められなかった。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における程度別非重篤で重要な有害事象発現例数は、軽度ではそれぞれ 28 例及び 25 例、中等度ではそれぞれ 19 例及び 29 例、重度ではそれぞれ 13 例及び 9 例で、因果関係別非重篤で重要な有害事象発現例数は、「おそらく関連あり」ではそれぞれ 0 例及び 1 例、「関連の可能性あり」ではそれぞれ 5 例、「おそらく関連なし」ではそれぞれ 20 例、「関連なし」ではそれぞれ 35 例及び 37 例であった（CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 1001）。

非重篤で重要な有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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≥10%）は、「血液およびリンパ系障害（36.8% vs 26.5%）」「先天性、家族性および遺伝性障害（10.3% vs 1.5%）」「胃腸障害（22.1% vs 23.5%）」「一般・全身障害および投与部位の状態（10.3% vs 5.9%）」「肝胆道系障害（17.6% vs 17.6%）」「感染症および寄生虫症（55.9% vs 42.6%）」「傷害、中毒および処置合併症（7.4% vs 11.8%）」「臨床検査（38.2% vs 38.2%）」「代謝および栄養障害（45.6% vs 51.5%）」「神経系障害（19.1% vs 23.5%）」「腎および尿路障害（10.3% vs 8.8%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（45.6% vs 42.6%）」「血管障害（11.8% vs 17.6%）」であった。

有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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≥10%）は、「胃腸障害（33.8% vs 25.0%）」「一般・全身障害および投与部位の状態（11.8% vs 5.9%）」「感染症および寄生虫症（63.2% vs 55.9%）」「肝胆道系障害（17.6% vs 17.6%）」「血液およびリンパ系障害（38.2% vs 27.9%）」「血管障害（11.8% vs 19.1%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（50.0% vs 50.0%）」「傷害、中毒および処置合併症（7.4% vs 11.8%）」「神経系障害（32.4% vs 33.8%）」「腎および尿路障害（10.3% vs 8.8%）」「先天性、家族性および遺伝性障害（11.8% vs 10.3%）」「代謝および栄養障害（45.6% vs 51.5%）」「臨床検査（39.7% vs 41.2%）」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であった非重篤で重要な有害事象発現率（5%以上の差）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。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有害事象発現率（5%以上の差）は、「新生児敗血症

（42.6% vs 35.3%）」「新生児肺炎（13.2% vs 7.4%）」「新生児貧血（30.9% vs 20.6%）」及び「新生児脳室内出血（29.4% vs 23.5%）」であった。

表 2.7.6.7-10　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
非重篤で重要な有害事象発現例数	60(88.2)	63(92.6)
血液およびリンパ系障害	25(36.8)	18(26.5)
新生児貧血	21(30.9)	14(20.6)
新生児血小板減少症	4(5.9)	5(7.4)
凝血異常	0(0.0)	1(1.5)
好中球減少症	1(1.5)	0(0.0)
心臓障害	5(7.4)	4(5.9)
新生児頻脈	3(4.4)	0(0.0)
新生児徐脈	0(0.0)	2(2.9)
心不全	1(1.5)	0(0.0)
心嚢液貯留	0(0.0)	1(1.5)
上室性期外収縮	1(1.5)	0(0.0)
頻脈	0(0.0)	1(1.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	7(10.3)	1(1.5)
動脈管開存症	3(4.4)	0(0.0)
新生児副腎機能不全	2(2.9)	0(0.0)
心房中隔欠損症	1(1.5)	1(1.5)
心室中隔欠損症	1(1.5)	0(0.0)
内分泌障害	0(0.0)	2(2.9)
甲状腺機能低下症	0(0.0)	2(2.9)
眼障害	0(0.0)	2(2.9)
眼脂	0(0.0)	1(1.5)
未熟児網膜症	0(0.0)	1(1.5)
胃腸障害	15(22.1)	16(23.5)
腹部膨満	4(5.9)	6(8.8)
胃食道逆流性疾患	3(4.4)	3(4.4)
新生児壊死性腸炎	0(0.0)	3(4.4)
機能性胃腸障害	1(1.5)	2(2.9)
胃炎	1(1.5)	1(1.5)
イレウス	1(1.5)	1(1.5)
鼡径ヘルニア	1(1.5)	1(1.5)
嘔吐	2(2.9)	0(0.0)
消化管運動障害	2(2.9)	0(0.0)
裂肛	0(0.0)	1(1.5)
上部消化管出血	0(0.0)	1(1.5)
消化管運動低下	1(1.5)	0(0.0)

表 2.7.6.7-10　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(10.3)	4(5.9)
全身性浮腫	2(2.9)	0(0.0)
カテーテル留置部位紅斑	2(2.9)	0(0.0)
注入部位反応	1(1.5)	1(1.5)
ヘルニア	1(1.5)	0(0.0)
浮腫	1(1.5)	0(0.0)
発熱	0(0.0)	1(1.5)
注射部位虚血	1(1.5)	0(0.0)
カテーテル留置部位出血	0(0.0)	1(1.5)
カテーテル留置部位浮腫	1(1.5)	0(0.0)
体温調節障害	0(0.0)	1(1.5)
肝胆道系障害	12(17.6)	12(17.6)
新生児高ビリルビン血症	11(16.2)	10(14.7)
新生児胆汁うっ滞	1(1.5)	1(1.5)
胆汁うっ滞性黄疸	0(0.0)	1(1.5)
感染症および寄生虫症	38(55.9)	29(42.6)
新生児敗血症	21(30.9)	15(22.1)
新生児肺炎	9(13.2)	5(7.4)
新生児尿路感染症	6(8.8)	3(4.4)
気管気管支炎	2(2.9)	2(2.9)
新生児感染	3(4.4)	1(1.5)
臍炎	0(0.0)	3(4.4)
気道感染	1(1.5)	2(2.9)
医療機器関連感染	0(0.0)	2(2.9)
膿瘍	0(0.0)	1(1.5)
カンジダ性おむつ皮疹	1(1.5)	0(0.0)
眼感染	1(1.5)	0(0.0)
ブドウ球菌性眼感染	0(0.0)	1(1.5)
皮膚真菌感染	1(1.5)	0(0.0)
ロタウイルス胃腸炎	1(1.5)	0(0.0)
口腔カンジダ症	1(1.5)	0(0.0)
骨髄炎	0(0.0)	1(1.5)
中耳炎	0(0.0)	1(1.5)
咽頭クラミジア感染	1(1.5)	0(0.0)
鼻炎	0(0.0)	1(1.5)
四肢膿瘍	1(1.5)	0(0.0)
ブドウ球菌性菌血症	0(0.0)	1(1.5)
皮膚カンジダ	0(0.0)	1(1.5)
ブドウ球菌感染	1(1.5)	0(0.0)
新生児髄膜炎	0(0.0)	1(1.5)

表 2.7.6.7-10　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
ウレアプラズマ感染	0(0.0)	1(1.5)
細菌性結膜炎	1(1.5)	0(0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	0(0.0)	1(1.5)
ブドウ球菌性尿路感染	1(1.5)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	5(7.4)	8(11.8)
医療機器関連合併症 [a]	4(5.9)	6(8.8)
水疱 [b]	1(1.5)	0(0.0)
処置後合併症	0(0.0)	1(1.5)
気管出血	0(0.0)	1(1.5)
臨床検査	26(38.2)	26(38.2)
血中尿素増加	6(8.8)	4(5.9)
血中ブドウ糖増加	2(2.9)	5(7.4)
酸素飽和度低下	4(5.9)	3(4.4)
便潜血陽性	2(2.9)	4(5.9)
血小板数減少	3(4.4)	3(4.4)
血中ビリルビン増加	2(2.9)	2(2.9)
血中重炭酸塩減少	2(2.9)	1(1.5)
C-反応性蛋白増加	2(2.9)	1(1.5)
心雑音	2(2.9)	1(1.5)
ヘモグロビン減少	1(1.5)	2(2.9)
血中カルシウム減少	1(1.5)	1(1.5)
血中クレアチニン増加	1(1.5)	1(1.5)
血中カリウム減少	1(1.5)	1(1.5)
血中カリウム増加	2(2.9)	0(0.0)
白血球数減少	1(1.5)	1(1.5)
尿量減少	1(1.5)	1(1.5)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	1(1.5)	1(1.5)
抱合ビリルビン増加	1(1.5)	0(0.0)
血中クレアチン増加	1(1.5)	0(0.0)
血液ガス異常	0(0.0)	1(1.5)
血中ブドウ糖減少	1(1.5)	0(0.0)
血圧上昇	1(1.5)	0(0.0)
血中ナトリウム減少	0(0.0)	1(1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	1(1.5)
ヘマトクリット減少	0(0.0)	1(1.5)
体重減少	1(1.5)	0(0.0)
白血球数増加	0(0.0)	1(1.5)
血小板数増加	1(1.5)	0(0.0)
血中アルカリフォスファターゼ増加	1(1.5)	0(0.0)

表 2.7.6.7-10　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
代謝および栄養障害	31(45.6)	35(51.5)
代謝性アシドーシス	13(19.1)	16(23.5)
高血糖	11(16.2)	12(17.6)
新生児低ナトリウム血症	12(17.6)	11(16.2)
選択的摂食障害 [c]	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)
高ナトリウム血症	5(7.4)	2(2.9)
高カリウム血症	2(2.9)	4(5.9)
アシドーシス	0(0.0)	4(5.9)
低カリウム血症	2(2.9)	2(2.9)
高カルシウム血症	0(0.0)	2(2.9)
高マグネシウム血症	2(2.9)	0(0.0)
低アルブミン血症	1(1.5)	1(1.5)
低リン酸血症	1(1.5)	1(1.5)
低クロール血症	1(1.5)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3(4.4)	4(5.9)
くる病	0(0.0)	3(4.4)
骨軟化症	2(2.9)	0(0.0)
局所腫脹 [d]	1(1.5)	0(0.0)
骨溶解	0(0.0)	1(1.5)
神経系障害	13(19.1)	16(23.5)
新生児脳室内出血	11(16.2)	9(13.2)
新生児痙攣	1(1.5)	4(5.9)
脳室拡張	1(1.5)	2(2.9)
筋緊張低下	0(0.0)	1(1.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	5(7.4)	5(7.4)
新生児黄疸	4(5.9)	5(7.4)
胎便異常	1(1.5)	0(0.0)
腎および尿路障害	7(10.3)	6(8.8)
腎不全	2(2.9)	2(2.9)
新生児腎障害	2(2.9)	1(1.5)
血尿	1(1.5)	1(1.5)
新生児腎不全	1(1.5)	1(1.5)
乏尿	1(1.5)	0(0.0)
急性腎障害	0(0.0)	1(1.5)
生殖系および乳房障害	0(0.0)	1(1.5)
陰嚢水瘤 [e]	0(0.0)	1(1.5)

表 2.7.6.7-10　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31(45.6)	29(42.6)
乳児無呼吸	19(27.9)	18(26.5)
新生児呼吸窮迫症候群	3(4.4)	9(13.2)
肺障害	4(5.9)	5(7.4)
呼吸不全	4(5.9)	3(4.4)
新生児無気肺	3(4.4)	1(1.5)
新生児呼吸性アシドーシス	2(2.9)	2(2.9)
呼吸性アシドーシス	1(1.5)	3(4.4)
気管支痙攣	2(2.9)	1(1.5)
新生児低酸素症	1(1.5)	2(2.9)
新生児肺水腫	2(2.9)	1(1.5)
高炭酸ガス血症	1(1.5)	1(1.5)
間質性肺気腫症候群	1(1.5)	1(1.5)
咽頭狭窄	0(0.0)	1(1.5)
新生児呼吸抑制	1(1.5)	0(0.0)
新生児呼吸不全	1(1.5)	0(0.0)
気胸	1(1.5)	0(0.0)
肺出血	0(0.0)	1(1.5)
新生児頻呼吸	0(0.0)	1(1.5)
上気道分泌増加	0(0.0)	1(1.5)
皮膚および皮下組織障害	6(8.8)	3(4.4)
おむつ皮膚炎	2(2.9)	1(1.5)
紅斑	3(4.4)	0(0.0)
皮膚脆弱性	1(1.5)	2(2.9)
皮膚刺激	1(1.5)	0(0.0)
皮膚病変	0(0.0)	1(1.5)
臍紅斑	1(1.5)	0(0.0)
血管障害	8(11.8)	12(17.6)
新生児低血圧	7(10.3)	9(13.2)
末梢性虚血	0(0.0)	1(1.5)
末梢血管障害	0(0.0)	1(1.5)
血管痙攣	0(0.0)	1(1.5)
出血	1(1.5)	0(0.0)

MedDRA/J Ver.19.0、n(%)で表示。

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。

a：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の SOC では「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「傷害、中毒および処置合併症」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

b：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「皮膚および皮下組織障害」に該当するが、

当該試験の報告書作成時の集計では「傷害、中毒および処置合併症」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

c：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「精神障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「代謝および栄養障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

d：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の SOC では「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「筋骨格系および結合組織障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

e：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「先天性、家族性および遺伝性障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「生殖系および乳房障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 1002 を改変

表 2.7.6.7-11　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	62 (91.2)	65 (95.6)
胃腸障害	23 (33.8)	17 (25.0)
新生児壊死性腸炎	7 (10.3)	8 (11.8)
腹部膨満	4 (5.9)	7 (10.3)
胃食道逆流性疾患	3 (4.4)	3 (4.4)
鼡径ヘルニア	1 (1.5)	1 (1.5)
機能性胃腸障害	1 (1.5)	2 (2.9)
腸管穿孔	2 (2.9)	0 (0.0)
イレウス	1 (1.5)	1 (1.5)
胃炎	1 (1.5)	1 (1.5)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	2 (2.9)	0 (0.0)
吐き戻し	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (2.9)	0 (0.0)
吸収不良	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動低下	1 (1.5)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児下痢	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数減少	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (11.8)	4 (5.9)
カテーテル留置部位紅斑	2 (2.9)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性浮腫	2 (2.9)	0 (0.0)
注入部位反応	1 (1.5)	1 (1.5)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	1 (1.5)
カテーテル留置部位浮腫	1 (1.5)	0 (0.0)
ヘルニア	1 (1.5)	0 (0.0)
穿刺部位出血	1 (1.5)	0 (0.0)
体温調節障害	0 (0.0)	1 (1.5)
注射部位虚血	1 (1.5)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (1.5)
浮腫	1 (1.5)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (1.5)
蘇生法	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	43 (63.2)	38 (55.9)
新生児敗血症	29 (42.6)	24 (35.3)
新生児肺炎	9 (13.2)	5 (7.4)
新生児カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	6 (8.8)	3 (4.4)
新生児感染	3 (4.4)	1 (1.5)
気管気管支炎	2 (2.9)	2 (2.9)

表 2.7.6.7-11　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
ウレアプラズマ感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌感染	1 (1.5)	1 (1.5)
医療機器関連感染	0 (0.0)	1 (1.5)
医療機器関連敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	1 (1.5)	0 (0.0)
気道感染	1 (1.5)	2 (2.9)
臍炎	0 (0.0)	3 (4.4)
ロタウイルス胃腸炎	1 (1.5)	0 (0.0)
カンジダ性おむつ皮疹	1 (1.5)	0 (0.0)
シュードモナス感染	0 (0.0)	0 (0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性尿路感染	1 (1.5)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)
ライノウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭クラミジア感染	1 (1.5)	0 (0.0)
院内感染	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (1.5)	0 (0.0)
骨髄炎	0 (0.0)	1 (1.5)
細菌性結膜炎	1 (1.5)	0 (0.0)
四肢膿瘍	1 (1.5)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児髄膜炎	0 (0.0)	1 (1.5)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.5)
中耳炎	0 (0.0)	1 (1.5)
腸球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚真菌感染	1 (1.5)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	1 (1.5)
肝胆道系障害	12 (17.6)	12 (17.6)
新生児高ビリルビン血症	11 (16.2)	10 (14.7)
新生児胆汁うっ滞	1 (1.5)	1 (1.5)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	1 (1.5)
眼障害	0 (0.0)	2 (2.9)
眼脂	0 (0.0)	1 (1.5)
未熟児網膜症	0 (0.0)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.4)	4 (5.9)
くる病	0 (0.0)	3 (4.4)
骨軟化症	2 (2.9)	0 (0.0)
強皮症	0 (0.0)	0 (0.0)
局所腫脹	1 (1.5)	0 (0.0)
骨溶解	0 (0.0)	1 (1.5)

表 2.7.6.7-11　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
血液およびリンパ系障害	26 (38.2)	19 (27.9)
新生児貧血	21 (30.9)	14 (20.6)
新生児血小板減少症	4 (5.9)	5 (7.4)
血小板減少症	1 (1.5)	2 (2.9)
凝血異常	0 (0.0)	1 (1.5)
好中球減少症	1 (1.5)	0 (0.0)
血管障害	8 (11.8)	13 (19.1)
新生児低血圧	7 (10.3)	10 (14.7)
新生児高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	2 (2.9)	0 (0.0)
血管痙攣	0 (0.0)	1 (1.5)
末梢血管障害	0 (0.0)	1 (1.5)
末梢性虚血	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (50.0)	34 (50.0)
乳児無呼吸	19 (27.9)	18 (26.5)
新生児呼吸窮迫症候群	4 (5.9)	11 (16.2)
気胸	2 (2.9)	2 (2.9)
呼吸不全	6 (8.8)	3 (4.4)
肺障害	4 (5.9)	5 (7.4)
新生児無気肺	3 (4.4)	1 (1.5)
肺出血	0 (0.0)	3 (4.4)
呼吸性アシドーシス	1 (1.5)	3 (4.4)
新生児呼吸性アシドーシス	2 (2.9)	2 (2.9)
気管支痙攣	2 (2.9)	1 (1.5)
新生児低酸素症	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児肺水腫	2 (2.9)	1 (1.5)
間質性肺気腫症候群	1 (1.5)	1 (1.5)
高炭酸ガス血症	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児呼吸抑制	1 (1.5)	0 (0.0)
咽頭狭窄	0 (0.0)	1 (1.5)
気管支肺異形成症	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸補助筋の動員	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道性喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道分泌増加	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児仮死	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児吸引	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸不全	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児低換気	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児頻呼吸	0 (0.0)	1 (1.5)
乳び胸	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-11　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (7.4)	8 (11.8)
医療機器関連合併症	4 (5.9)	6 (8.8)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
処置後合併症	0 (0.0)	1 (1.5)
水疱	1 (1.5)	0 (0.0)
心臓障害	5 (7.4)	5 (7.4)
新生児徐脈	0 (0.0)	2 (2.9)
新生児頻脈	3 (4.4)	0 (0.0)
心不全	1 (1.5)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (1.5)	0 (0.0)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (1.5)
心室拡張	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (1.5)
心房血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (1.5)
神経系障害	22 (32.4)	23 (33.8)
新生児脳室内出血	20 (29.4)	16 (23.5)
脳室周囲白質軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児痙攣	1 (1.5)	4 (5.9)
水頭症	0 (0.0)	0 (0.0)
脳室拡張	1 (1.5)	2 (2.9)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)
筋緊張低下	0 (0.0)	1 (1.5)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (1.5)
腎および尿路障害	7 (10.3)	6 (8.8)
腎不全	2 (2.9)	2 (2.9)
血尿	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児腎障害	2 (2.9)	1 (1.5)
新生児腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (1.5)
高血圧性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)
腎石灰沈着症	0 (0.0)	0 (0.0)
乏尿	1 (1.5)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (1.5)
陰嚢水瘤	0 (0.0)	1 (1.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	8 (11.8)	7 (10.3)
動脈管開存症	5 (7.4)	6 (8.8)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)
心房中隔欠損症	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児副腎機能不全	2 (2.9)	0 (0.0)
心室中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-11　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
代謝および栄養障害	31 (45.6)	35 (51.5)
代謝性アシドーシス	13 (19.1)	16 (23.5)
高血糖	11 (16.2)	12 (17.6)
新生児低ナトリウム血症	12 (17.6)	11 (16.2)
新生児低血糖症	7 (10.3)	4 (5.9)
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)
高ナトリウム血症	5 (7.4)	2 (2.9)
高カリウム血症	2 (2.9)	4 (5.9)
低アルブミン血症	1 (1.5)	1 (1.5)
低カリウム血症	2 (2.9)	2 (2.9)
アシドーシス	0 (0.0)	4 (5.9)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (2.9)
高マグネシウム血症	2 (2.9)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (1.5)	1 (1.5)
食物不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)
低クロール血症	1 (1.5)	0 (0.0)
内分泌障害	2 (2.9)	2 (2.9)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	2 (2.9)
副腎機能不全	2 (2.9)	1 (1.5)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	5 (7.4)	5 (7.4)
新生児黄疸	4 (5.9)	5 (7.4)
新生児多臓器不全	0 (0.0)	0 (0.0)
胎便異常	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (8.8)	3 (4.4)
おむつ皮膚炎	2 (2.9)	1 (1.5)
紅斑	3 (4.4)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児発疹	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚刺激	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	1 (1.5)
臍紅斑	1 (1.5)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	27 (39.7)	28 (41.2)
血中ブドウ糖増加	2 (2.9)	5 (7.4)
血中尿素増加	6 (8.8)	4 (5.9)
酸素飽和度低下	5 (7.4)	3 (4.4)
血小板数減少	3 (4.4)	3 (4.4)
便潜血陽性	2 (2.9)	4 (5.9)
血中カリウム増加	2 (2.9)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (2.9)	2 (2.9)
C-反応性蛋白増加	2 (2.9)	1 (1.5)

表 2.7.6.7-11　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
ヘモグロビン減少	1 (1.5)	2 (2.9)
血中カルシウム減少	1 (1.5)	1 (1.5)
血中重炭酸塩減少	2 (2.9)	1 (1.5)
心雑音	2 (2.9)	1 (1.5)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	1 (1.5)	1 (1.5)
血液培養陽性	1 (1.5)	1 (1.5)
血中カリウム減少	1 (1.5)	1 (1.5)
血中クレアチニン増加	1 (1.5)	1 (1.5)
尿量減少	1 (1.5)	1 (1.5)
白血球数減少	1 (1.5)	1 (1.5)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血圧上昇	1 (1.5)	0 (0.0)
血液ガス異常	0 (0.0)	1 (1.5)
血小板数増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中アルカリフォスファターゼ増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	1 (1.5)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血中ブドウ糖減少	1 (1.5)	0 (0.0)
体重減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (1.5)
抱合ビリルビン増加	1 (1.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-12　外国人未熟児 PDA 患者における壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血発現率

項目	イブプロフェン L-リシン(N=68) %(n/N)	プラセボ (N=68) %(n/N)	P 値
NEC [a]	13.8(9/65)	13.8(9/65)	≥0.10
NEC stage [a]			≥0.10
Pre-NEC	4.6(3/65)	6.2(4/65)	
Definite NEC	3.1(2/65)	0.0(0/65)	
Advanced NEC	6.2(4/65)	7.7(5/65)	
肺出血	1.5(1/68)	5.9(4/68)	≥0.10
肺高血圧症	2.9(2/68)	1.5(1/68)	≥0.10
14 日目までの IVH	30.3(20/66)	32.8(22/67)	≥0.10
14 日目までの IVH Grade 3-4	12.1(8/66)	14.9(10/67)	≥0.10 [b]
IVH-すべての試験記録	37.3(25/67)	37.3(25/67)	≥0.10
IVH Grade 3-4-すべての試験記録	16.4(11/67)	16.4(11/67)	≥0.10 [b]

a：データは追跡時に収集した。

b：検定は最も悪い IVH Grade で行った。

CTD5.3.5.1-1 Table 11 を改変

b) 初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象及び因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）をそれぞれ表 2.7.6.7-13 及び表 2.7.6.7-14 に、有害事象及び因果関係を否定できない有害事象の要約（再集計）をそれぞれ表 2.7.6.7-15 及び表 2.7.6.7-16 に示した。なお、「関連なし」以外の非重篤で重要な有害事象を「因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象」、「関連なし」以外の有害事象を「因果関係を否定できない有害事象」とした。

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例数（発現率）はそれぞれ 55 例（80.9%）及び 59 例（86.8%）であった。非重篤で重要な有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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≥10%）は、「胃腸障害（14.7% vs 16.2%）」「一般・全身障害および投与部位の状態（10.3% vs 4.4%）」「感染症および寄生虫症（36.8% vs 27.9%）」「肝胆道系障害（13.2% vs 11.8%）」「血液およびリンパ系障害（36.8% vs 26.5%）」「血管障害（8.8% vs 14.7%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（36.8% vs 33.8%）」「神経系障害（17.6% vs 11.8%）」「代謝および栄養障害（44.1% vs 44.1%）」「臨床検査（32.4% vs 32.4%）」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であった非重篤で重要な有害事象発現率（5%以上の差）は、「新生児貧血（30.9% vs 20.6%）」及び「新生児脳室内出血（14.7% vs 7.4%）」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因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 24 例（35.3%）及び 23 例（33.8%）であった。因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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≥10%）は、「代謝および栄養障害（19.1% vs 16.2%）」「臨床検査（14.7% vs 8.8%）」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であった因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象（5%以上の差）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有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 58 例（85.3%）及び 62 例（91.2%）であった。有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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≥10%）は、「胃腸障害（22.1% vs 16.2%）」「一般・全身障害および投与部位の状態（11.8% vs 4.4%）」「感染症および寄生虫症（42.6% vs 44.1%）」「肝胆道系障害（13.2% vs 11.8%）」「血液およびリンパ系障害（38.2% vs 27.9%）」「血管障害（10.3% vs 16.2%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（41.2% vs 41.2%）」「神経系障害（30.9% vs 20.6%）」「代謝および栄養障害（44.1% vs 44.1%）」「臨床検査（32.4% vs 33.8%）」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であった有害事象発現率（5%以上の差）は、「新生児貧血（30.9% vs 20.6%）」及び「新生児脳室内出血（27.9% vs 14.7%）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因果関係を否定できない有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 32 例（47.1%）及び 30 例（44.1%）であった。因果関係を否定できない有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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≥10%）は、「胃腸障害（11.8% vs 8.8%）」「感染症および寄生虫症（7.4% vs 10.3%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（13.2% vs 11.8%）」

「神経系障害（16.2% vs 7.4%)」「代謝および栄養障害（19.1% vs 16.2%)」「臨床検査（14.7% vs 8.8%)」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であった因果関係を否定できない有害事象発現率（5%以上の差）は、「新生児脳室内出血（16.2% vs 7.4%)」であった。

表 2.7.6.7-13　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	55 (80.9)	59 (86.8)
胃腸障害	10 (14.7)	11 (16.2)
腹部膨満	3 (4.4)	5 (7.4)
胃食道逆流性疾患	2 (2.9)	1 (1.5)
新生児壊死性腸炎	0 (0.0)	1 (1.5)
機能性胃腸障害	1 (1.5)	2 (2.9)
イレウス	1 (1.5)	1 (1.5)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (1.5)	0 (0.0)
吸収不良	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	1 (1.5)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
吐き戻し	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (1.5)
嘔吐	1 (1.5)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (10.3)	3 (4.4)
カテーテル留置部位紅斑	2 (2.9)	0 (0.0)
全身性浮腫	2 (2.9)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	1 (1.5)
カテーテル留置部位浮腫	1 (1.5)	0 (0.0)
ヘルニア	1 (1.5)	0 (0.0)
注射部位虚血	1 (1.5)	0 (0.0)
注入部位反応	0 (0.0)	1 (1.5)
発熱	0 (0.0)	1 (1.5)
浮腫	1 (1.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	25 (36.8)	19 (27.9)
新生児敗血症	13 (19.1)	11 (16.2)
新生児肺炎	5 (7.4)	3 (4.4)
新生児感染	3 (4.4)	1 (1.5)
気管気管支炎	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	2 (2.9)	1 (1.5)
膿炎	0 (0.0)	3 (4.4)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性尿路感染	1 (1.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-13　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭クラミジア感染	1 (1.5)	0 (0.0)
眼感染	1 (1.5)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	1 (1.5)
口腔カンジダ症	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児髄膜炎	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚真菌感染	1 (1.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	9 (13.2)	8 (11.8)
新生児高ビリルビン血症	9 (13.2)	8 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.5)
強皮症	0 (0.0)	0 (0.0)
骨溶解	0 (0.0)	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害	25 (36.8)	18 (26.5)
新生児貧血	21 (30.9)	14 (20.6)
新生児血小板減少症	4 (5.9)	5 (7.4)
凝血異常	0 (0.0)	1 (1.5)
好中球減少症	1 (1.5)	0 (0.0)
血管障害	6 (8.8)	10 (14.7)
新生児低血圧	5 (7.4)	7 (10.3)
血管痙攣	0 (0.0)	1 (1.5)
出血	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	1 (1.5)
末梢性虚血	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (36.8)	23 (33.8)
乳児無呼吸	14 (20.6)	14 (20.6)
新生児呼吸窮迫症候群	2 (2.9)	7 (10.3)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸性アシドーシス	2 (2.9)	2 (2.9)
呼吸性アシドーシス	1 (1.5)	2 (2.9)
呼吸不全	2 (2.9)	1 (1.5)
間質性肺気腫症候群	1 (1.5)	1 (1.5)
高炭酸ガス血症	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児呼吸抑制	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児肺水腫	2 (2.9)	0 (0.0)
新生児無気肺	1 (1.5)	0 (0.0)
気管支痙攣	1 (1.5)	0 (0.0)
呼吸補助筋の動員	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児吸引	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸不全	1 (1.5)	0 (0.0)
肺出血	0 (0.0)	1 (1.5)

表 2.7.6.7-13　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.9)	4 (5.9)
医療機器関連合併症	3 (4.4)	3 (4.4)
気管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
水疱	1 (1.5)	0 (0.0)
心臓障害	2 (2.9)	3 (4.4)
新生児徐脈	0 (0.0)	2 (2.9)
新生児頻脈	2 (2.9)	0 (0.0)
心室拡張	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (1.5)
心房血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	12 (17.6)	8 (11.8)
新生児脳室内出血	10 (14.7)	5 (7.4)
脳室拡張	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児痙攣	1 (1.5)	1 (1.5)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	5 (7.4)	4 (5.9)
腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
血尿	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児腎障害	2 (2.9)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (1.5)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)
乏尿	1 (1.5)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.5)	1 (1.5)
心室中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)
心房中隔欠損症	0 (0.0)	1 (1.5)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈管開存症	1 (1.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	30 (44.1)	30 (44.1)
代謝性アシドーシス	13 (19.1)	14 (20.6)
高血糖	11 (16.2)	9 (13.2)
新生児低血糖症	6 (8.8)	2 (2.9)
新生児低ナトリウム血症	6 (8.8)	5 (7.4)
低カルシウム血症	7 (10.3)	4 (5.9)
選択的摂食障害	7 (10.3)	3 (4.4)
高ナトリウム血症	5 (7.4)	2 (2.9)
高カリウム血症	2 (2.9)	3 (4.4)
低アルブミン血症	1 (1.5)	1 (1.5)
低カリウム血症	1 (1.5)	2 (2.9)
アシドーシス	0 (0.0)	3 (4.4)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (2.9)
高マグネシウム血症	2 (2.9)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (1.5)	1 (1.5)
選択的摂食障害	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-13　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.5)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (1.5)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	5 (7.4)	5 (7.4)
新生児黄疸	4 (5.9)	5 (7.4)
胎便異常	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.9)	0 (0.0)
おむつ皮膚炎	1 (1.5)	0 (0.0)
紅斑	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児発疹	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	1 (1.5)	0 (0.0)
臨床検査	22 (32.4)	22 (32.4)
血中ブドウ糖増加	2 (2.9)	5 (7.4)
血中尿素増加	5 (7.4)	4 (5.9)
酸素飽和度低下	4 (5.9)	2 (2.9)
血小板数減少	3 (4.4)	2 (2.9)
便潜血陽性	2 (2.9)	3 (4.4)
血中ビリルビン増加	2 (2.9)	2 (2.9)
ヘモグロビン減少	1 (1.5)	2 (2.9)
血中カルシウム減少	1 (1.5)	1 (1.5)
血中重炭酸塩減少	2 (2.9)	1 (1.5)
C-反応性蛋白増加	1 (1.5)	1 (1.5)
血中カリウム減少	1 (1.5)	1 (1.5)
血中カリウム増加	1 (1.5)	0 (0.0)
心雑音	1 (1.5)	1 (1.5)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	0 (0.0)	1 (1.5)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血圧上昇	1 (1.5)	0 (0.0)
血液ガス異常	0 (0.0)	1 (1.5)
血小板数増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血中クレアチン増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	1 (1.5)	0 (0.0)
尿量減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (1.5)
抱合ビリルビン増加	1 (1.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-14　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	24 (35.3)	23 (33.8)
胃腸障害	3 (4.4)	5 (7.4)
新生児壊死性腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (1.5)	3 (4.4)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.5)	1 (1.5)
イレウス	0 (0.0)	1 (1.5)
胃炎	1 (1.5)	0 (0.0)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.5)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	4 (5.9)	4 (5.9)
新生児敗血症	3 (4.4)	3 (4.4)
新生児肺炎	0 (0.0)	2 (2.9)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	1 (1.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (2.9)	2 (2.9)
新生児高ビリルビン血症	2 (2.9)	2 (2.9)
血液およびリンパ系障害	3 (4.4)	4 (5.9)
新生児血小板減少症	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児貧血	1 (1.5)	2 (2.9)
好中球減少症	1 (1.5)	0 (0.0)
血管障害	2 (2.9)	2 (2.9)
新生児低血圧	1 (1.5)	1 (1.5)
出血	1 (1.5)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (8.8)	6 (8.8)
乳児無呼吸	4 (5.9)	1 (1.5)
新生児呼吸窮迫症候群	1 (1.5)	3 (4.4)
間質性肺気腫症候群	1 (1.5)	0 (0.0)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (1.5)
高炭酸ガス血症	1 (1.5)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)
肺出血	0 (0.0)	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.5)
気管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
心臓障害	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児頻脈	1 (1.5)	0 (0.0)
神経系障害	4 (5.9)	2 (2.9)
新生児脳室内出血	4 (5.9)	2 (2.9)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-14　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
腎および尿路障害	1 (1.5)	2 (2.9)
腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児腎不全	0 (0.0)	1 (1.5)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	13 (19.1)	11 (16.2)
代謝性アシドーシス	6 (8.8)	6 (8.8)
高血糖	3 (4.4)	1 (1.5)
新生児低ナトリウム血症	2 (2.9)	2 (2.9)
新生児低血糖症	3 (4.4)	1 (1.5)
アシドーシス	0 (0.0)	2 (2.9)
選択的摂食障害	2 (2.9)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.5)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.5)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.5)
高ナトリウム血症	1 (1.5)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児黄疸	1 (1.5)	1 (1.5)
臨床検査	10 (14.7)	6 (8.8)
便潜血陽性	2 (2.9)	3 (4.4)
血中尿素増加	2 (2.9)	1 (1.5)
C-反応性蛋白増加	1 (1.5)	1 (1.5)
血小板数減少	2 (2.9)	0 (0.0)
血中重炭酸塩減少	2 (2.9)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	1 (1.5)	1 (1.5)
血圧上昇	1 (1.5)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	1 (1.5)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (1.5)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	1 (1.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	58 (85.3)	62 (91.2)
胃腸障害	15 (22.1)	11 (16.2)
新生児壊死性腸炎	3 (4.4)	3 (4.4)
腹部膨満	3 (4.4)	5 (7.4)
胃食道逆流性疾患	2 (2.9)	1 (1.5)
機能性胃腸障害	1 (1.5)	2 (2.9)
イレウス	1 (1.5)	1 (1.5)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管穿孔	2 (2.9)	0 (0.0)
胃炎	1 (1.5)	0 (0.0)
吸収不良	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	1 (1.5)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
吐き戻し	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	1 (1.5)
嘔吐	1 (1.5)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (11.8)	3 (4.4)
カテーテル留置部位紅斑	2 (2.9)	0 (0.0)
全身性浮腫	2 (2.9)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	1 (1.5)
カテーテル留置部位浮腫	1 (1.5)	0 (0.0)
ヘルニア	1 (1.5)	0 (0.0)
穿刺部位出血	1 (1.5)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位虚血	1 (1.5)	0 (0.0)
注入部位反応	0 (0.0)	1 (1.5)
発熱	0 (0.0)	1 (1.5)
浮腫	1 (1.5)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (1.5)
蘇生法	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	29 (42.6)	30 (44.1)
新生児敗血症	17 (25.0)	21 (30.9)
新生児肺炎	5 (7.4)	3 (4.4)
新生児カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児感染	3 (4.4)	1 (1.5)
気管気管支炎	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児尿路感染症	2 (2.9)	1 (1.5)
臍炎	0 (0.0)	3 (4.4)

表 2.7.6.7-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
ウレアプラズマ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0)	1 (1.5)
ブドウ球菌性尿路感染	1 (1.5)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭クラミジア感染	1 (1.5)	0 (0.0)
院内感染	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	1 (1.5)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	1 (1.5)
口腔カンジダ症	1 (1.5)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児髄膜炎	0 (0.0)	1 (1.5)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.5)
肺炎	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	1 (1.5)
皮膚真菌感染	1 (1.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	9 (13.2)	8 (11.8)
新生児高ビリルビン血症	9 (13.2)	8 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.5)
強皮症	0 (0.0)	0 (0.0)
骨溶解	0 (0.0)	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害	26 (38.2)	19 (27.9)
新生児貧血	21 (30.9)	14 (20.6)
新生児血小板減少症	4 (5.9)	5 (7.4)
血小板減少症	1 (1.5)	1 (1.5)
凝血異常	0 (0.0)	1 (1.5)
好中球減少症	1 (1.5)	0 (0.0)
血管障害	7 (10.3)	11 (16.2)
新生児低血圧	5 (7.4)	8 (11.8)
出血	2 (2.9)	0 (0.0)
新生児高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)
血管痙攣	0 (0.0)	1 (1.5)
末梢血管障害	0 (0.0)	1 (1.5)
末梢性虚血	0 (0.0)	1 (1.5)

表 2.7.6.7-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (41.2)	28 (41.2)
乳児無呼吸	14 (20.6)	14 (20.6)
新生児呼吸窮迫症候群	3 (4.4)	9 (13.2)
気胸	1 (1.5)	2 (2.9)
呼吸不全	4 (5.9)	1 (1.5)
肺出血	0 (0.0)	3 (4.4)
新生児呼吸性アシドーシス	2 (2.9)	2 (2.9)
呼吸性アシドーシス	1 (1.5)	2 (2.9)
間質性肺気腫症候群	1 (1.5)	1 (1.5)
高炭酸ガス血症	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児呼吸抑制	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児肺水腫	2 (2.9)	0 (0.0)
新生児無気肺	1 (1.5)	0 (0.0)
気管支痙攣	1 (1.5)	0 (0.0)
呼吸補助筋の動員	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児吸引	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸不全	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児低換気	0 (0.0)	1 (1.5)
乳び胸	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.9)	4 (5.9)
医療機器関連合併症	3 (4.4)	3 (4.4)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
水疱	1 (1.5)	0 (0.0)
心臓障害	2 (2.9)	4 (5.9)
新生児徐脈	0 (0.0)	2 (2.9)
新生児頻脈	2 (2.9)	0 (0.0)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (1.5)
心室拡張	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (1.5)
心房血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	21 (30.9)	14 (20.6)
新生児脳室内出血	19 (27.9)	10 (14.7)
水頭症	0 (0.0)	0 (0.0)
脳室拡張	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児痙攣	1 (1.5)	1 (1.5)
脳室周囲白質軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (1.5)

表 2.7.6.7-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
腎および尿路障害	5 (7.4)	4 (5.9)
腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
血尿	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児腎障害	2 (2.9)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (1.5)
高血圧性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)
乏尿	1 (1.5)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.5)	1 (1.5)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)
心室中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)
心房中隔欠損症	0 (0.0)	1 (1.5)
動脈管開存症	1 (1.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	30 (44.1)	30 (44.1)
代謝性アシドーシス	13 (19.1)	14 (20.6)
高血糖	11 (16.2)	9 (13.2)
新生児低血糖症	6 (8.8)	2 (2.9)
新生児低ナトリウム血症	6 (8.8)	5 (7.4)
低カルシウム血症	7 (10.3)	4 (5.9)
選択的摂食障害	7 (10.3)	3 (4.4)
高ナトリウム血症	5 (7.4)	2 (2.9)
高カリウム血症	2 (2.9)	3 (4.4)
低アルブミン血症	1 (1.5)	1 (1.5)
低カリウム血症	1 (1.5)	2 (2.9)
アシドーシス	0 (0.0)	3 (4.4)
高カルシウム血症	0 (0.0)	2 (2.9)
高マグネシウム血症	2 (2.9)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (1.5)	1 (1.5)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.5)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (1.5)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎機能不全	0 (0.0)	1 (1.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	5 (7.4)	5 (7.4)
新生児黄疸	4 (5.9)	5 (7.4)
新生児多臓器不全	0 (0.0)	0 (0.0)
胎便異常	1 (1.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.9)	0 (0.0)
おむつ皮膚炎	1 (1.5)	0 (0.0)
紅斑	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児発疹	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	1 (1.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
臨床検査	22 (32.4)	23 (33.8)
血中ブドウ糖増加	2 (2.9)	5 (7.4)
血中尿素増加	5 (7.4)	4 (5.9)
酸素飽和度低下	4 (5.9)	2 (2.9)
血小板数減少	3 (4.4)	2 (2.9)
便潜血陽性	2 (2.9)	3 (4.4)
血中ビリルビン増加	2 (2.9)	2 (2.9)
ヘモグロビン減少	1 (1.5)	2 (2.9)
血中カリウム増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	1 (1.5)	1 (1.5)
血中重炭酸塩減少	2 (2.9)	1 (1.5)
C-反応性蛋白増加	1 (1.5)	1 (1.5)
血中カリウム減少	1 (1.5)	1 (1.5)
心雑音	1 (1.5)	1 (1.5)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	0 (0.0)	1 (1.5)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血圧上昇	1 (1.5)	0 (0.0)
血液ガス異常	0 (0.0)	1 (1.5)
血液培養陽性	1 (1.5)	0 (0.0)
血小板数増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血中クレアチン増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	1 (1.5)
血中ブドウ糖減少	1 (1.5)	0 (0.0)
尿量減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (1.5)
抱合ビリルビン増加	1 (1.5)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-16　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	32 (47.1)	30 (44.1)
胃腸障害	8 (11.8)	6 (8.8)
新生児壊死性腸炎	3 (4.4)	1 (1.5)
腹部膨満	1 (1.5)	3 (4.4)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.5)	1 (1.5)
腸管穿孔	2 (2.9)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	1 (1.5)
胃炎	1 (1.5)	0 (0.0)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.5)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.5)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	1 (1.5)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	5 (7.4)	7 (10.3)
新生児敗血症	4 (5.9)	6 (8.8)
新生児肺炎	0 (0.0)	2 (2.9)
ウレアプラズマ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	1 (1.5)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (2.9)	2 (2.9)
新生児高ビリルビン血症	2 (2.9)	2 (2.9)
血液およびリンパ系障害	4 (5.9)	5 (7.4)
新生児血小板減少症	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児貧血	1 (1.5)	2 (2.9)
血小板減少症	1 (1.5)	1 (1.5)
好中球減少症	1 (1.5)	0 (0.0)
血管障害	3 (4.4)	2 (2.9)
新生児低血圧	1 (1.5)	1 (1.5)
出血	2 (2.9)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (13.2)	8 (11.8)
新生児呼吸窮迫症候群	2 (2.9)	3 (4.4)
乳児無呼吸	4 (5.9)	1 (1.5)
肺出血	0 (0.0)	3 (4.4)
呼吸不全	2 (2.9)	1 (1.5)
間質性肺気腫症候群	1 (1.5)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	1 (1.5)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	1 (1.5)
高炭酸ガス血症	1 (1.5)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-16　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.5)
気管出血	0 (0.0)	1 (1.5)
心臓障害	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児頻脈	1 (1.5)	0 (0.0)
神経系障害	11 (16.2)	5 (7.4)
新生児脳室内出血	11 (16.2)	5 (7.4)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)
水頭症	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.5)	2 (2.9)
腎不全	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児腎不全	0 (0.0)	1 (1.5)
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	13 (19.1)	11 (16.2)
代謝性アシドーシス	6 (8.8)	6 (8.8)
高血糖	3 (4.4)	1 (1.5)
新生児低ナトリウム血症	2 (2.9)	2 (2.9)
新生児低血糖症	3 (4.4)	1 (1.5)
アシドーシス	0 (0.0)	2 (2.9)
選択的摂食障害	2 (2.9)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.5)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.5)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.5)
高ナトリウム血症	1 (1.5)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児黄疸	1 (1.5)	1 (1.5)
臨床検査	10 (14.7)	6 (8.8)
便潜血陽性	2 (2.9)	3 (4.4)
血中尿素増加	2 (2.9)	1 (1.5)
C-反応性蛋白増加	1 (1.5)	1 (1.5)
血小板数減少	2 (2.9)	0 (0.0)
血中重炭酸塩減少	2 (2.9)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	1 (1.5)	1 (1.5)
血圧上昇	1 (1.5)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	1 (1.5)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	1 (1.5)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	1 (1.5)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (1.5)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	1 (1.5)	0 (0.0)

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

(a) 死亡

i) 同意取得時から最終投与後 30 日目まで（プロトコルで設定した収集期間）の有害事象発現例における死亡

外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧を表 2.7.6.7-17 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死亡例は、試験期間中ではそれぞれ 5 例、試験期間以降ではそれぞれ 3 例及び 5 例であった。なお、プラセボを投与された 2 例（#[redacted]、#[redacted]）は重篤な有害事象報告期間以後に死亡した。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における死亡時年齢（以下、平均値）はそれぞれ 17.4 及び 27.0 日であった（CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 25）。

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」の有害事象は、イブプロフェン L-リシン群で「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」であったが、プラセボ群ではなかった。

表 2.7.6.7-17　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧

被験者番号/性別	基本語(PT) [a]	発現までの日数/死亡までの時間 [b]	程度	死因	死亡時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェン L-リシン							
[redacted] / 女性	新生児敗血症	14/54	重度	ブドウ球菌による敗血症	[redacted]	25.4	Not Related
[redacted] [c] / 女性	呼吸不全	0/1	重度	呼吸不全	[redacted]	26.0	Possible
[redacted] [c] / 女性	呼吸不全	9/19	中等度	呼吸不全	[redacted]	26.3	Probably Not
[redacted] [c] / 女性	新生児呼吸窮迫症候群	4/7	重度	治療抵抗性持続性肺高血圧症、極度の未熟、重度の代謝性アシドーシス	[redacted]	25.4	Possible
[redacted] [c] / 男性	新生児敗血症	3/7	重度	シュードモナス敗血症、IVH III	[redacted]	26.0	Probably Not
[redacted] [c] / 女性	新生児壊死性腸炎	3/34	重度	敗血症の疑い;血液の腸球菌培養及び肺の酵母菌培養による検死の結果、穿孔を伴う壊死性腸炎	[redacted]	23.0	Possible

表 2.7.6.7-17　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧（続き）

被験者番号/性別	基本語(PT) [a]	発現までの日数/死亡までの時間 [b]	程度	死因	死亡時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
[redacted] [c]/男性	新生児脳室内出血	5/5	重度	選択的抜管	[redacted]	25.7	Possible
[redacted] [c]/女性	新生児脳室内出血	1/1	重度	IVH グレード IV(右)及びIII(左)に伴う抜管	[redacted]	23.4	Probably Not
プラセボ							
[redacted] [c]/男性	気胸	1/1	重度	気胸	[redacted]	26.9	Probably Not
[redacted] /女性	新生児敗血症	17/40	重度	治療不可能な感染症	[redacted]	24.4	Not Related
[redacted] [c]/女性	新生児低換気	11/12	重度	治療抵抗性低酸素血症に起因する肺間質性気腫	[redacted]	27.4	Not Related
[redacted] [c]/女性	新生児敗血症	9/10	重度	極度のアシドーシスに伴う心停止	[redacted]	27.0	Probably Not
[redacted] /男性	該当せず	該当せず/81	該当せず	敗血症の疑いに伴う壊死性腸炎	[redacted]	23.4	
[redacted] /男性	該当せず	該当せず/58	該当せず	穿孔性壊死性腸炎	[redacted]	26.0	
[redacted] /男性	新生児壊死性腸炎	19/19	重度	穿孔性壊死性腸炎	[redacted]	24.3	Probably Not
[redacted] [c]/男性	新生児敗血症	12/21	重度	両親の要望による中止	[redacted]	25.0	Probably Not
[redacted] [c]/男性	真菌性敗血症	10/12	重度	真菌性敗血症性ショックに伴う心肺停止	[redacted]	26.0	Not Related
[redacted] [c]/女性	血小板減少症 新生児脳室内出血	3/3 -1/3	軽度 中等度	Re-directed care；極度の未熟;重度のIVH；心肺停止	[redacted]	24.0	Probably Not Not Related

a：死亡に至った有害事象
b：1 回目投与後の経過日数
c：初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡
MedDRA/J Ver.19.0、CTD 5.3.5.1-1 Table 12 を改変

ii) 初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧（再集計）を表 2.7.6.7-18 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死亡例はそれぞれ 7 例及び 6 例でった。

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）」及び「呼吸不全（2 例）」、プラセボ群では「新生児敗血症（2 例）」であった。

「関連の可能性あり」の有害事象は、イブプロフェン L-リシン群で「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」であったが、プラセボ群ではなかった。

表 2.7.6.7-18　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧（再集計）

投与群	被験者識別コード	器官別大分類(SOC) /基本語(PT)	発現日	程度 /重篤度	転帰 /転帰日	因果関係	死亡時年齢(日)
イブプロフェン L-リシン	[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /呼吸不全	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Possible	[redacted]
	[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /呼吸不全	20[redacted]	Moderate /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /新生児呼吸窮迫症候群	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Possible	[redacted]
	[redacted]	胃腸障害 /新生児壊死性腸炎	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Possible	[redacted]
	[redacted]	感染症および寄生虫症 /新生児敗血症	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	神経系障害 /新生児脳室内出血	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	神経系障害 /新生児脳室内出血	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Possible	[redacted]
プラセボ	[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /気胸	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	呼吸器、胸郭および縦隔障害 /新生児低換気	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Not Related	[redacted]
	[redacted]	感染症および寄生虫症 /新生児敗血症	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	感染症および寄生虫症 /新生児敗血症	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	血液およびリンパ系障害 /血小板減少症	20[redacted]	Mild /SERIOUS	Death /20[redacted]	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	感染症および寄生虫症 /真菌性敗血症	20[redacted]	Severe /SERIOUS	Death /20[redacted]	Not Related	[redacted]

(b) その他の重篤な有害事象

i) 同意取得時から最終投与後 30 日目まで（プロトコルで設定した収集期間）に発現した重篤な有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.7-19 に示した。なお、重篤な有害事象の集計に死亡を含めた。

試験期間中又は最終投与後 30 日以内に発現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例数（発現率）はそれぞれ 29 例（42.6%）及び 31 例（45.6%）で、両群間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例数（発現率）は、「関連の可能性あり」ではそれぞれ 9 例（31.0%）及び 1 例（3.2%）、「おそらく関連なし」ではそれぞれ 11 例（37.9%）及び 13 例（41.9%）、「関連なし」ではそれぞれ 9 例（31.0%）及び 17 例（54.8%）であった。

頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）は、イブプロフェン L-リシン群では「新生児脳室内出血（14.7%）」「新生児敗血症（13.2%）」及び「新生児壊死性腸炎（10.3%）」、プラセボ群では「新生児敗血症（16.2%）」「新生児脳室内出血（10.3%）」「動脈管開存症（8.8%）」及び「新生児壊死性腸炎（7.4%）」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であった重篤な有害事象（5%以上の差）はなかった。

表 2.7.6.7-19　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
重篤な有害事象発現例数	29(42.6)	31(45.6)
血液およびリンパ系障害	1(1.5)	2(2.9)
血小板減少症	1(1.5)	2(2.9)
心臓障害	0(0.0)	1(1.5)
上室性頻脈	0(0.0)	1(1.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	3(4.4)	6(8.8)
動脈管開存症	3(4.4)	6(8.8)
内分泌障害	2(2.9)	1(1.5)
副腎機能不全	2(2.9)	1(1.5)
胃腸障害	9(13.2)	6(8.8)
新生児壊死性腸炎	7(10.3)	5(7.4)
腸管穿孔	2(2.9)	0(0.0)
腹部膨満	0(0.0)	1(1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(1.5)	0(0.0)
穿刺部位出血	1(1.5)	0(0.0)

表 2.7.6.7-19　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
感染症および寄生虫症	10(14.7)	12(17.6)
新生児敗血症	9(13.2)	11(16.2)
肺炎	1(1.5)	0(0.0)
ブドウ球菌感染	0(0.0)	1(1.5)
真菌性敗血症	0(0.0)	1(1.5)
臨床検査	2(2.9)	2(2.9)
血液培養陽性	1(1.5)	1(1.5)
血中ナトリウム増加	0(0.0)	1(1.5)
酸素飽和度低下	1(1.5)	0(0.0)
神経系障害	10(14.7)	8(11.8)
新生児脳室内出血	10(14.7)	7(10.3)
痙攣発作	0(0.0)	1(1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(5.9)	7(10.3)
新生児呼吸窮迫症候群	1(1.5)	2(2.9)
気胸	1(1.5)	2(2.9)
肺出血	0(0.0)	2(2.9)
呼吸不全	2(2.9)	0(0.0)
新生児低換気	0(0.0)	1(1.5)
外科および内科処置	0(0.0)	1(1.5)
蘇生法	0(0.0)	1(1.5)
血管障害	1(1.5)	1(1.5)
新生児低血圧	0(0.0)	1(1.5)
出血	1(1.5)	0(0.0)

MedDRA/J Ver.19.0、n(%)で表示。
CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 1004 を改変

次に、外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.7-20 に示した。なお、重篤な有害事象の集計に死亡を含めた。

「関連の可能性あり」の重篤な有害事象は、イブプロフェン L-リシン群では「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」、プラセボ群では「新生児脳室内出血」であった。「おそらく関連あり」の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.7-20　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象一覧

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェン L-リシン	[redacted]/Female	新生児壊死性腸炎	15	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.3	Probably Not
		酸素飽和度低下	18	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.3	Not Related
	[redacted]/Female	出血[c]	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.9	Possible
		血液培養陽性[c]	12	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.9	Not Related
		新生児敗血症	20	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	24.9	Not Related
	[redacted]/Female	穿刺部位出血[c]	8	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.4	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	2	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.4	Not Related
		新生児壊死性腸炎	28	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.4	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症	21	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Probably Not
	[redacted]/Female	血小板減少症[b,c]	2	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	25.4	Possible
		新生児敗血症	14	Severe	Death	[redacted]	25.4	Not Related
	[redacted]/Female	呼吸不全[c]	0	Severe	Death	[redacted]	26.0	Possible
	[redacted]/Female	呼吸不全[c]	9	Moderate	Death	[redacted]	26.3	Probably Not
	[redacted]/Male	肺炎[c]	11	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	25.4	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	7	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	3	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	24.0	Possible
		気胸[c]	7	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	24.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児壊死性腸炎[c]	5	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	24.6	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	5	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	25.6	Possible
	[redacted]/Female	新生児呼吸窮迫症候群[c]	4	Severe	Death	[redacted]	25.4	Possible
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	8	Moderate	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	24.0	Probably Not
		新生児敗血症	24	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.0	Probably Not
	[redacted]/Female	新生児壊死性腸炎[c]	3	Severe	Death	[redacted]	23.0	Possible
	[redacted]/Male	新生児壊死性腸炎	24	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	26.6	Probably Not

表 2.7.6.7-20　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェン L-リシン	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	0	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	25.0	Probably Not
		新生児敗血症	15	Moderate	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	25.0	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	3	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	26.0	Possible
		新生児敗血症[c]	3	Severe	Death	[redacted]	26.0	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児壊死性腸炎[c]	6	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	27.1	Probably Not
	[redacted]/Female	新生児壊死性腸炎	15	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
		新生児脳室内出血	15	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	26.0	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	2	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	25.0	Not Related
	[redacted]/Male	動脈管開存症	21	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Female	動脈管開存症	16	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.7	Not Related
		副腎機能不全	19	Severe		[redacted]	25.7	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	5	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.9	Not Related
		新生児敗血症[c]	8	Severe	Recovered/Resolved w/Sequelae	[redacted]	25.9	Not Related
	[redacted]/Female	副腎機能不全	17	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Not Related
		動脈管開存症	20	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Not Related
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	1	Severe	Death	[redacted]	23.4	Probably Not
	[redacted]/Male	腸管穿孔[c]	4	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.7	Possible
		新生児脳室内出血[c]	5	Severe	Death	[redacted]	25.7	Possible
	[redacted]/Female	腸管穿孔[c]	6	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	24.3	Probably Not
		新生児脳室内出血[c]	10	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	24.3	Not Related
プラセボ	[redacted]/Female	蘇生法[c]	4	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	24.0	Not Related
		血液培養陽性	14	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.0	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	10	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	24.4	Not Related
	[redacted]/Male	気胸[c]	1	Severe	Death	[redacted]	26.9	Probably Not

表 2.7.6.7-20　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
プラセボ	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	12	Moderate	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	24.4	Not Related
		新生児敗血症	17	Severe	Death	[redacted]	24.4	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	4	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.4	Probably Not
		新生児低換気[c]	11	Severe	Death	[redacted]	27.4	Not Related
	[redacted]/Male	新生児低血圧[c]	2	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	30.0	Not Related
		新生児敗血症[c]	3	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	30.0	Not Related
	[redacted]/Female	肺出血[c]	1	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	27.0	Probably Not
		新生児敗血症[c]	9	Severe	Death	[redacted]	27.0	Probably Not
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	13	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Male	血中ナトリウム増加[c]	2	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	23.4	Not Related
		新生児脳室内出血[c]	3	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	23.4	Possible
		気胸[c]	12	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	23.4	Not Related
	[redacted]/Male	新生児呼吸窮迫症候群[c]	8	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	26.6	Not Related
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血	20	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	25.6	Probably Not
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	1	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.4	Not Related
	[redacted]/Male	痙攣発作[c]	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
		腹部膨満	30	Severe		[redacted]	26.0	Probably Not
	[redacted]/Female	新生児壊死性腸炎	28	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	28.6	Not Related
	[redacted]/Male	動脈管開存症	28	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.0	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児壊死性腸炎	19	Severe	Death	[redacted]	24.3	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	2	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	27.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児呼吸窮迫症候群[c]	1	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	25.3	Not Related
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	2	Severe	Unknown	[redacted]	25.3	Probably Not
		新生児敗血症[c]	4	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	25.3	Not Related
		動脈管開存症	25	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.3	Probably Not

表 2.7.6.7-20　外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
プラセボ	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	12	Severe	Death	[redacted]	25.0	Probably Not
	[redacted]/Male	肺出血c	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.0	Probably Not
		新生児脳室内出血[c]	12	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	25.0	Probably Not
	[redacted]/Female	血小板減少症	29	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血	-1	Moderate	Death	[redacted]	24.0	Not Related
		血小板減少症[c]	3	Mild	Death	[redacted]	24.0	Probably Not
	[redacted]/Female	新生児壊死性腸炎[c]	8	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児壊死性腸炎[c]	13	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	25.0	Probably Not
	[redacted]/Male	真菌性敗血症[c]	10	Severe	Death	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	10	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	28.6	Not Related
		動脈管開存症	25	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	28.6	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	11	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	24.3	Not Related
		上室性頻脈[c]	12	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	24.3	Not Related
		副腎機能不全[c]	12	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	24.3	Not Related
		ブドウ球菌感染	21	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	24.3	Not Related
	[redacted]/Male	動脈管開存症	18	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.3	Not Related
	[redacted]/Male	動脈管開存症	18	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.3	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症	28	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.9	Not Related
	[redacted]/Female	新生児壊死性腸炎	19	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	26.7	Probably Not
		動脈管開存症	19	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.7	Probably Not

a：1回目投与後の経過日数
b：投与中止に至った事象
c：初回投与日から14日目までに発現した重篤な有害事象
CTD 5.3.5.1-1 Table 14を改変

ii) 初回投与日から 14 日目までに発現した重篤な有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までの重篤な有害事象及び因果関係を否定できない重篤な有害事象の要約（再集計）をそれぞれ表 2.7.6.7-21 及び表 2.7.6.7-22 に示した。なお、重篤な有害事象の集計に死亡を含め、「関連なし」以外の重篤な有害事象を「因果関係を否定できない重篤な有害事象」とした。

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例数（発現率）はそれぞれ 22 例（32.4%）であった。頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）は、イブプロフェン L-リシン群では「新生児敗血症（5.9%）」及び「新生児脳室内出血（13.2%）」、プラセボ群では「新生児敗血症（14.7%）」及び「新生児脳室内出血（7.4%）」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であった重篤な有害事象（5%以上の差）は「新生児脳室内出血（13.2% vs 7.4%）」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因果関係を否定できない重篤な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 16 例（23.5%）及び 9 例（13.2%）であった、因果関係を否定できない重篤な有害事象のうち、頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）は、イブプロフェン L-リシン群及では「新生児脳室内出血（10.3%）」であったが、プラセボ群ではなかった。イブプロフェン L-リシン群がプラセボ群に比し高率であった因果関係を否定できない重篤な有害事象（5%以上の差）は、「新生児脳室内出血（10.3% vs 4.4%）」であった。

表 2.7.6.7-21　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した重篤な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	22 (32.4)	22 (32.4)
胃腸障害	5 (7.4)	2 (2.9)
新生児壊死性腸炎	3 (4.4)	2 (2.9)
腸管穿孔	2 (2.9)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	0 (0.0)
穿刺部位出血	1 (1.5)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (1.5)
蘇生法	0 (0.0)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	5 (7.4)	11 (16.2)
新生児敗血症	4 (5.9)	10 (14.7)
新生児カンジダ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
ウレアプラズマ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)
院内感染	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児感染	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.5)
肺炎	1 (1.5)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.5)	1 (1.5)
血小板減少症	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.5)	1 (1.5)
新生児低血圧	0 (0.0)	1 (1.5)
出血	1 (1.5)	0 (0.0)
新生児高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.9)	7 (10.3)
気胸	1 (1.5)	2 (2.9)
新生児呼吸窮迫症候群	1 (1.5)	2 (2.9)
肺出血	0 (0.0)	2 (2.9)
呼吸不全	2 (2.9)	0 (0.0)
新生児仮死	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低換気	0 (0.0)	1 (1.5)
乳び胸	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.5)
上室性頻脈	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.7-21　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した重篤な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
神経系障害	9 (13.2)	6 (8.8)
新生児脳室内出血	9 (13.2)	5 (7.4)
水頭症	0 (0.0)	0 (0.0)
脳室周囲白質軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (1.5)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.5)
副腎機能不全	0 (0.0)	1 (1.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児多臓器不全a	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.5)	1 (1.5)
血液培養陽性	1 (1.5)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	1 (1.5)

表 2.7.6.7-22　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない重篤な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン L-リシン (N=68) 例数 (%)	プラセボ (N=68) 例数 (%)
全ての有害事象	16 (23.5)	9 (13.2)
胃腸障害	5 (7.4)	1 (1.5)
新生児壊死性腸炎	3 (4.4)	1 (1.5)
腸管穿孔	2 (2.9)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	3 (4.4)
新生児敗血症	1 (1.5)	3 (4.4)
ウレアプラズマ感染	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.5)	1 (1.5)
血小板減少症	1 (1.5)	1 (1.5)
血管障害	1 (1.5)	0 (0.0)
出血	1 (1.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.4)	3 (4.4)
新生児呼吸窮迫症候群	1 (1.5)	0 (0.0)
肺出血	0 (0.0)	2 (2.9)
呼吸不全	2 (2.9)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	1 (1.5)
新生児仮死	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	7 (10.3)	3 (4.4)
新生児脳室内出血	7 (10.3)	3 (4.4)
水頭症	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)

(c) 他の重要な有害事象

i) 同意取得時から最終投与後 30 日目まで（プロトコルで設定した収集期間）に発現した中止に至った有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における同意取得時から最終投与後 30 日目までに発現した中止に至った有害事象はイブプロフェン L-リシン群で 1 例（#[redacted]）であった（表 2.7.6.7-20）。当該症例では重篤な有害事象［(事象名）血小板減少症、(血小板数）38,000/mm^3］が発現し、早期に中止した。生後 55 日目に新生児敗血症により死亡した。因果関係は「関連の可能性あり」であった。

ii) 初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象一覧（再集計）を表 2.7.6.7-23 に示した。

初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象はイブプロフェン L-リシン群で 1 例（#[redacted]）であった。当該症例で発現した有害事象は前項に記載した有害事象と同様の事象であった。因果関係は「関連の可能性あり」であった。

表 2.7.6.7-23　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象一覧（再集計）

投与群	被験者識別コード	器官別大分類(SOC) /基本語(PT)	発現日	程度 /重篤度	転帰 /転帰日	因果関係
Iイブプロフェン L-リシン	[redacted]	血液およびリンパ系障害 /血小板減少症	投与 2日後※	Severe /SERIOUS	Recovering/ Resolving	Possible

b) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

(a) 死亡例に関する叙述

＋イブプロフェン群

#[redacted]（3 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■ 血小板減少症

投与 2 日後※、血小板数がわずか 38,000/mm^3 であったため、血小板及び濃縮赤血球が投与された。当該患者は出血しやすく、止血は困難であった。3 回目の治験薬は投与されなかった。治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」であった。（以下続く）

#[redacted]（15 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■ 新生児敗血症

投与 14 日後※、看護師が臭化パンクロニウムを投与した。酸素飽和度が速やかに減少し、当該患者は徐脈を発症し、心肺蘇生（エピネフリン 2 回投与）及び再挿管が必要であった。換気の種類を高頻度振動換気法（HFOV）から従来の換気に変更した。数時間後、当該患者は再び安定した（心拍数、酸素飽和度及び体温）。投与 14 日後※、当該患者の状態は不安定であった。再度、換気

を従来の換気から HFOV に変更した。投与 15 日後※、当該患者の一般状態は悪化した。2 回目の心肺蘇生が必要であった。血液生化学的検査、血液学的検査及び血液ガス測定用血液サンプルを採取した。また、胸部及び腹部 X 線と心臓超音波検査を行った。再度、換気を変更したが、酸素飽和度は極めて低いままであった。低血圧のため、ドブトレックス及びドパミンが投与された。投与 14 日後※に発症した敗血症により、投与 41 日、43 日、49 日及び 54 日後※に血液培養から分離された *staphylococcus capitis* を伴う新たな続発性敗血症を発症した。当該患者は投与 54 日後※、*Proteus staphylococcus* による敗血症により死亡した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（2 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■呼吸不全

投与初日※、治験薬投与中及び投与後、当該患者の呼吸状態が進行的に悪化した。動脈血二酸化炭素分圧が増加したため、酸素が必要であった。換気の連続的な増加、並びにドパミン、筋肉麻痺及び一過性の改善を伴う増加がみられたが、最終的に悪化したことにより治療抵抗性呼吸不全（呼吸性アシドーシス）を発症し、死亡した。治験薬投与前にトリスバッファーを投与したがイブプロフェンとトリスバッファーは突発性低酸素血症の原因となることが文献で報告されているため、治験薬投与前にトリスバッファーを投与したため悪化したと考えられた。当該患者は投与初日※に死亡した。治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」であった。

#[redacted]（12 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■呼吸不全

投与 9 日後※の夜間、徐脈の増加及び昏睡のため血液ガスを採取した。また、再挿管が必要であった。朝に採取した血液サンプルで C-反応性蛋白が陰性を示した。当該患者は依然として抗生物質による治療を受けていた。診察で収縮期心雑音をおよび発熱が認められた。一般状態の不良、高血圧、高血糖及び収縮期心雑音のため、担当医は投与 10 日後※、心臓超音波検査を行うことなくイブプロフェンを投与することとした。投与 11 日後※、C-反応性蛋白は 1 mg/dL であった。免疫グロブリンを投与し、再度バンコマイシンを投与した。当該患者の状態は外科的結紮術施行後、悪化し毛細血管漏出が確認された。C-反応性蛋白は 5.9 mg/dL まで増加した。投与 17 日後※、アミアシン及びフルコナゾールを投与した。投与 19 日後※、当該患者は徐脈及び低酸素血症を発症した。投与 19 日後※、当該患者は呼吸不全のため死亡した。治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」であった。

#[redacted]（5 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児呼吸窮迫症候群

投与 4 日後※、当該患者は極めて低血圧で進行性の低酸素血症であった。心臓超音波検査で上半身の肺動脈高血圧及び重度の三尖弁閉鎖不全を示した。

高頻度振動喚気法及び吸入一酸化窒素（10 ppm）を用いた治療を開始した。観察された他の問題は、1)サーファクタント及び高頻度 STAAR 法により治療される重度の呼吸窮迫症候群、2)用手換気により治療される重度の低酸素血症、3)インスリンにより治療される高血糖、4)ドパミン及びヒドロコルチゾン（5 月 2 月投与）により治療される低血圧、5)未熟児黄疸、6)重度の貧血、原因不明の血小板減少症、及び 7)超音波での脳室内出血 grade I-II であった。当該患者は持続性肺高血圧に関連することが知られている重度の呼吸窮迫症候群を発症した。肺高血圧の発症は重度の新生児呼吸窮迫症候群及び併発した低血圧性虚血と関連する可能性があった。治験薬の関与について判断することはできなかった。当該患者は投与 7 日後※に死亡した。治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」であった。

#[redacted]（4 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与 3 日後※、ヘマトクリット値が 42%から 29%に減少した。当該患者は輸血を受けた。当該患者は運動様痙攣を発症した。フェノバルビタールを投与し、脳波検査を依頼した。脳室内出血の可能性を評価するため、頭部超音波検査を依頼した。治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」であった。（以下続く）

#[redacted]（4 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 3 日後※、当該患者は低酸素血症を伴う呼吸悪化の増加、高カリウム血症、低血圧、好中球減少症、アシドーシス及び血小板減少症を発症した。当該患者は HFOV の変更、ケイキサレート、昇圧薬の増量及び顆粒球コロニー刺激因子を必要とした。高血糖のため重曹、鎮静剤、インスリン及び D10W bolus を投与した。患者の状態は、投与 7 日後※に敗血症で死亡するまで、次第に悪化した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（4 日齢、在胎期間 23 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児壊死性腸炎

投与 3 日後※08 時 15 分、当該患者は低体温（体温 96.6℉ (35.8℃)）であった。体温が安定するまで授乳を中止した。授乳は 16 時 00 分に再開した。臍から排膿があり細菌培養をおこなった。20 時 00 分、腹壁に腸管ループが透視された。授乳を中止し、腎尿管膀胱単純撮影（KUB）を行った。KUB では、腹部膨満及び拡張腸管のループが 1 つ見られた。投与 4 日後※00 時 00 分、腹部所見に特別なものは見られず、授乳を再開した。当該患者は授乳に耐えられた。09 時 00 分、血圧が低下した。ドパミンが投与された。12 時 00 分、腹部膨満が見られた。皮膚色は不良（蒼白）であった。血圧が低下したため、ドパミンを増量した。当該患者は絶食とした。16 時 00 分、腹部の皮膚食がひどく悪化し、触れると痛がった。緊急腎尿管膀胱単純撮影（KUB）で穿孔の所

見が見られた。17 時 00 分、2 つの細菌培養を行い、ペンローズドレーンが留置された。術後、更に昇圧薬を追加した。当該患者は輸血され、高血糖であった。インスリンを投与した。脈圧が広く、低血圧のため、心臓超音波検査を行った。投与 13 日後※、ペンローズドレーンからの排便量が増加したため、穿孔が疑われた。腹部所見からは圧痛があるように見受けられた。腹腔鏡検査を行った回腸末端は切除され、回腸瘻が造設され、ドレーン刺入部は閉鎖された。回腸末端部に 2 ヶ所の穿孔があった。敗血症のため患児はすでに抗菌剤が投与されていた。投与 20 日後※、皮膚がますます蒼白となり、活気が減少し、高血糖、及び腸瘻造設術部位に発赤がみられた。敗血症を疑い、スクリーニング検査がおこなわれた。血液検査では、血小板の減少及び C-反応性蛋白の上昇がみられた。投与 21 日後※、新たな穿孔が疑われる便が傷口から観察された。抗生物質が投与された。投与 30 日後※、徐脈の進行、酸素飽和度の低下、そして高血糖がみられた。血液培養を行い、抗生物質が投与された。再度、傷から便が排出された。敗血症の疑いがあった。投与 31 日後※、当該患者は、重度の低酸素症及び心血管の失調をきたしたため、HFOV を必要とし、その後腎不全、痙攣及び重度の低血圧を発症した。腹部膨満がみられた。投与 34 日後※、当該患者は敗血症及び壊死性腸炎のため死亡した。治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」であった。

#[redacted]（2 日齢、在胎期間 23 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与初日※、再度頭蓋内超音波検査を行い、平均的な未熟脳を示した。投与初日※、ヘマトクリット値及びヘモグロビン値が有意に減少した。投与 1 日後※、濃縮赤血球を 2 回輸血した。投与 1 日後※10 時 39 分、頭蓋内超音波検査を繰り返し行い、右側に grade IV の脳室内出血、左側に grade III の脳室内出血がみられた。家族には直ぐに告知された。頭蓋内超音波検査結果をレビューし、長期予後を議論した。家族はその時点からわずかだけ安楽的保護を提供することで合意した。両親は洗礼を施された赤ん坊を抱いた。当該患者はその後、14 時 52 分に生命維持から外され、投与 1 日後※15 時 28 分に死亡を宣告された。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（5 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■腸管穿孔

投与 4 日後※、朝の検査で当該患者の白血球数は 27.8 k/mm3、直接ビリルビンは 1.3 mg/dL を示した。その結果、敗血症の精密検査を行った。アンピシリン及びセフォタキシムを中止し、バンコマイシン及びゲンタマイシンに替えた。診察で腹部が退色していた。腸穿孔は、腎尿管膀胱単純撮影（KUB）にて遊離ガスで確認された。診査回復術は回腸穿孔の切除及び一次縫合にて行った。治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」であった。（以下続く）

#[redacted]（6 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

当該患者は生後、頭蓋内超音波検査を 2 回行った。1 回目の頭蓋内超音波検査では、胚芽層又は脳室内出血の所見がない通常の未熟脳を示した。投与 5 日後※、頭蓋内超音波検査で両側 grade III 胚芽層出血を示した。当時、当該患者は FiO_2 40%換気圧 18/4 と呼吸回数 23 回にて人工呼吸管理を受けていた。新生児科医、看護師及びソーシャルワーカーは家族と面会し、頭蓋内超音波検査の結果、新生児の現在の状態及び医学的選択肢を検討した。両親は人工呼吸管理の中止を選択した。新生児は人工呼吸器から外され、彼は両親及び家族から洗礼を受けた。当該患者は投与 5 日後※19 時 45 分、死亡した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

+プラセボ群

#[redacted]（2 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■気胸

投与 1 日後※00 時 59 分、回復が認められない状態で初回の胸部ドレーンを設置した。01 時 11 分、さらに悪化したため 2 回目のドレーンを設置した。当該患者は、極度の呼吸性高炭酸血症及びアシドーシスのため、投与 1 日後※13 時 55 分に死亡した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（13 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 12 日後※、血液サンプルにて突然 C-反応性蛋白が上昇した。それまでにとられたすべての培養は陰性であった。いつくかの皮膚の培養検査で ***Candida albicans*** 陽性を示しただけであった。血液培養で ***Candida albicans*** 陽性が確認された。換気装置の設定は安定し、もはや徐脈又は高熱は観察されなかった。しかし、体温は 1 回だけ 38℃ を示した。C-反応性蛋白がわずかに上昇していたため、バンコマイシン及びセフォタキシムを投与した。経口及び局所のナイスタチンの投与を開始し、中心静脈ルート留置も試みられたがうまくいかなかった。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（18 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 17 日後※、血小板数が低値であったため、輸血が必要であった。当該患者は、カテーテルの先端の培養で *Staphylococcus epidermis* 陽性のため、おそらくカテーテル性敗血症を発症していたものと考えられる。他の治療法に加え、リファジン（リファンピシン）を投与 18 日後※に投与した。高換気設定、ドパミン、フルコナゾール、パンクロニウム、フェンタニル及び重炭酸ナトリウムを投与しているにも関わらず、臨床的に悪化していた。臨床症状には、酸素飽和度及び血圧の低下、徐脈が含まれていた。当該患者は浮腫が顕著

で、皮膚の色が不良であった。抗生物質投与後にも関わらず、血液培養で表皮ブドウ球菌が生長していた。培養でカンジダ菌も確認された。低酸素症のため NO 治療中であった。右心室圧の上昇に伴う肺の炎症反応がみられた。状態は悪化し、投与 40 日後※に死亡した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（5 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 3 日後※、当該患者の状態は不安定で、再挿管及び人工換気の追加を必要とした。投与 4 日後※早朝、当該患者の血糖値が高値で、酸素の必要性が増加し、体温が不安定であった。血液，血液培養，尿培養，気管培養が採取された。換気を増やし、抗生物質を投与した。重篤な有害事象は投与 7 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（12 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児低換気

投与 11 日後※朝、当該患者はより多くの酸素を必要とし、徐脈を発症していた。チューブは気管支分泌物のためおそらく通らない又はチューブの位置が不注意で深すぎたため、低酸素血症を伴う進行性高炭酸ガス血症を発症した。吸引、手動換気及び心肺蘇生を行った。低酸素血症のため、一酸化窒素による治療を開始した。胸部 X 線を撮影した。血液ガス測定のための血液サンプルも採取した。心臓超音波検査を行った。患者は重度の RDS のため、極めて虚弱で不安定な状態であった。粘液の詰まり、気管支分泌及び気管内チューブの断続的な交換のため、不安定となった。FiO_2 を 42%から 100%まで増加させたことにより、投与 11 日後※、平均気道圧は、著明に増加した。当該患者は投与 12 日後※に死亡した。主な死因は機械上の換気に関する問題であった。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（2 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■肺出血

投与 1 日後※、血液が気管内チューブから吸引された。より多くの酸素が必要であった。呼吸性及び代謝性アシドーシスを発症した。換気を調整し、新たな凍結血漿及び重炭酸ナトリウムを投与した後、濃縮赤血球を投与した。肺出血は投与 2 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（10 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 9 日後※07 時 00 分、C-反応性蛋白が増加し、血小板数が減少した。心臓超音波検査で左心房拡張に伴う開存度の大きな PDA を示した。臍カテーテルの先端で血が固まった（血餅，血塊の）可能性があった。臍カテーテルは抜

去され、鎖骨下カテーテルを挿入された。3 μg のフェンタニルを静脈内投与した。15 時 00 分、当該患者の皮膚は蒼白であったが、CPAP の下、良好に呼吸していた。酸素飽和度が減少し、CO_2 が増加した。当該患者は挿管され、重炭酸ナトリウムが投与された。胸部 X 線撮影で透過性の減少（右>左）を示した。16 時 48 分、患者は血液ガス所見の正常化のためにかなり高い換気条件を要した。腹部は膨満し、固かった。診断は穿孔を伴う壊死性腸炎であった。胸部 X 線撮影で気胸の所見はなかった。代謝性アシドーシスのためにトロメタノールが投与された。脳内超音波検査で脳室内出血の悪化はなかった。血小板を投与した。気管内分泌物が血性のため、新たな気管内チューブを設置し、再挿管した。当該患者の胸部の動きはなく、徐脈を呈した。酸素飽和度が低いため、アドレナリン及びアトロピン 2 回分を静脈内投与したが反応は見られなかった。トロメタノールは効果がなかった。当該患者は、心停止及び極度のアシドーシスのため、投与 10 日後※に死亡した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（81 日齢、在胎期間 23 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

当該患者の重篤な有害事象は報告されず、有害事象の報告期間外での死亡であった。当該事象は追跡期間中に確認された。当該患者は、敗血症の疑いを伴う壊死性腸炎により、投与 81 日後※に死亡した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（59 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

当該患者の重篤な有害事象は報告されず、重篤な有害事象の報告期間外での死亡であった。当該事象は追跡期間中に確認された。当該患者は投与 58 日後※、穿孔性壊死性腸炎で死亡した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（21 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児壊死性腸炎

投与 19 日後※、当該患者の腹部は膨満し、青黒く見え、さらに外側が赤くなっていた。夜中以降、尿は出ていなかった。濃縮赤血球及び血小板を投与した。通常の生理食塩液をボーラス注入した。グルコン酸カルシウム及び重炭酸塩 1 回分を投与した。尿は出ていなかった。外科医のチームは当該患者の状態は悪化していると認識した。下肢の脈は触れなかった。足の毛細管充填も減少し、下肢の血圧も測定できなかった。ドパミン及び硫酸モルヒネを投与した。当該患者を手術室に移した。患者はエピネフリンを投与され酸素 100%、換気回数 50 回、最大吸気圧 30、呼気終末圧＋4 にて手術室より帰室した。酸素飽和度は 60%であった。両親は救命処置を中止するよう依頼した。人工呼吸器のサポートとすべての昇圧剤が中止された。硫酸モルヒネを投与した。当該患者は救命装置の中止直後、投与 19 日後※16 時 15 分に死亡した。治験薬との関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（15 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 12 日後※、当該患者の脈圧は幅広く、低血圧と頻脈を発症した。当該患者にはドパミン及び通常の生理食塩液のボーラス注入が必要であった。敗血症の精密検査後、抗生物質を投与した。腹部は張った状態で、退色し、痛そうであった。腸穿孔を確認した投与 13 日後※に手術を行った。ペンローズドレーンを設置した。培養にて腹膜液、血液及び脳脊髄液からグラム陰性細菌を検出した。当該患者は投与 21 日後※に死亡した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（11 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■真菌性敗血症

投与 8 日後※、当該患者に PDA の結紮術を施行した。当該患者は低血圧を呈した。投与 10 日後※深夜、敗血症の精密検査を行った。培養で多発性酵母菌及び菌糸による感染を示した。アムホテシリン、バンコマイシン及びトブラマイシンのリポソーム製剤を当該患者に投与した。当該患者には何回もボーラスでの輸液を必要とした。ドパミン、ドブタミン及びエピネフリンが必要であった。また、当該患者には重炭酸ナトリウムを多数回投与する必要があった。血液及び尿での培養で真菌陽性であった。気管内チューブでグラム陽性球菌陽性であった。当該患者は、真菌性敗血症性ショックに続発した心肺不全のため、投与 12 日後※に死亡した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（1 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与前日※の登録又は無作為前、当該患者のヘマトクリット値は 40%から 30%に減少した。頭蓋内超音波検査を行ったところ、急性の血液塊と著明なエコー輝度の脳室周囲の実質をともない右側脳室は拡大していた。それは右側の出血性梗塞に一致するものであった。また、左側に急性 gradeII 脳室内出血を示した。当該患者は必要に応じて輸血し、電解質の監視や置換を行った。当該患者は投与初日※に臨床上の痙攣を発症し、抗痙攣薬を投与した。当該患者は、極度の未熟性、重度の脳室内出血及び冠動脈・呼吸不全のため、投与 3 日後※に死亡した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（5 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■血小板減少症

投与 3 日後※、血小板数は低値であった。輸血を行った。血小板数は 252,000 まで増加した。該患者は、極度の未熟、重度の脳室内出血及び冠動脈・呼吸不全のため、投与 3 日後※日に死亡した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

(b) 重篤な有害事象発現例に関する叙述

+イブプロフェン群（治験薬投与前）

#[redacted]（1 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与初日※、脳室内出血の所見を評価するため、頭蓋内超音波検査を行った。エコーに反応する物質の増加に関係した両側の視床尾部の切痕の球状の拡大により明らかとなる両側 grade III の脳室内出血が認められた。これは側脳室系内に小さい血塊と側脳室の中等度拡張を伴ってみられた。脳は表面が滑らかで、これは未熟な脳の所見と一致するものである。診断は grade III 脳室内出血であった。脳出血は治験薬初回投与前、おそらく生後初日以内に発現していた。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（2 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■肺出血

投与前日※、Survanta（肺サーファクタント製剤）投与後に CPAP を行った。当該患者は抜管された。無気肺が悪化した。経皮酸素飽和度の悪化をともない、100%酸素を必要とした。当該患者は初回投与日※04 時 50 分に挿管され、Survanta（投与 2 回目）を投与した。初回投与日※06 時 00 分頃、肺出血の所見があった。治験薬初回投与は [redacted] 月 [redacted] 日 18 時 00 分頃に行った。患者は経皮酸素飽和度の低下を認め、ある程度の時間バギングを要した。X 線で両肺の虚脱を示した。投与 1 日後※朝、ヘマトクリット値が減少した。気管チューブから明らかな血液がみられ、その後何日間にわたり古い血液がみられていた。当該患者は HFOV にて管理された。投与 3 日後※、当該患者は HFOV CPAP から抜管された。当該患者は投与 3 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

+プラセボ群（治験薬投与前）

#[redacted]（2 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

初回投与日※12 時 00 分、当該患者は青ざめていた。当該患者は人工呼吸管理下におかれた。吸気圧は 9 から 11 に増加され、PEEP は 3 から 4 に増加された。FiO_2 は 40%から 60%に増加された。15 時 30 分に頭蓋内超音波検査を行い、grade IV 脳室内出血が観察された。ヘマトクリット値の減少に気づいた。輸血を行った。重篤な有害事象はおそらく治験薬初回投与前に発現した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（0 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

初回投与前日※、敗血症の疑いのため、アンピシリン及びネチルマイシンを投与した。血液培養を行った。結果は陽性であった。重篤な有害事象は投与 6

日後※に回復した。重篤な有害事象は、生後に敗血症の疑いのため治療を開始したため、多くの日数が経過した後に明らかとなった。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

+イブプロフェン（治験薬投与後）

#[redacted]（16 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児壊死性腸炎

投与 15 日後※、当該患者で 1cc の胆汁性の吸引物がみられた。腎尿管膀胱撮影（KUB）を指示した。血液検査及び血液培養を行った。経腸栄養を中止した。腹囲は安定していた。当該患者のお腹は柔らかかった。KUB で左側面の腸管壁に空気が示唆された。門脈系に空気はみられなかった。所見は壊死性腸炎と一致していた。KUB の再検査を行った。投与 16 日後※、腸管ガスの減少がみられた。壊死性腸炎と一致した異常なガスパターンを示していた。後に当該患者の禁食は 5 日から 7 日間続いた。抗生物質を投与した（セフォタキシム、アンピシリン）。血液培養は陰性であった。当該患者は投与 27 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（19 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■酸素飽和度低下

投与 18 日後※、当該患者は、2 分間の陽圧換気にも係らず、重度の不飽和化（30%以下）のため、2.5 気管内チューブを再挿管された。胸部 X 線で気管内チューブは高い位置に設置されていた。気管内チューブを調整している間、陽圧換気、胸骨圧迫及びエピネフリン 2 回分を必要とする気管支痙攣及び徐脈を発症した。当該患者は 15 分心肺蘇生後、反応した。2 回目の X 線で気管内チューブは鎖骨と同じ高さに設置された。気管内チューブを再調整した。最大吸入圧（PIP）は良好な 1 回換気量に伴い 19 から 20 に増加した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（1 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■出血

当該患者は投与初日※、治験薬 3 回連日投与のうち 1 回目の投与を受けた。投与 1 日後※、治験薬 2 回目投与後、当該患者はかかとの穿刺からの出血だけでなく、口と鼻からの軽度の出血を呈していた。血小板数は正常（275）であった。プロトロンビン時間は 18.9（在胎期間 24 週の未熟児ではわずかに上昇）であった。フィブリノゲンは 188 とわずかに低かった。投与 2 日後※、当該患者は新しい凍結血漿及び濃縮赤血球を投与された。投与 2 日及び 3 日後※、15 cc/kg を投与した。重篤な有害事象は投与 5 日後※日に回復した。治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」であった。（以下続く）

#[redacted]（12 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■ 血液培養陽性

投与 10 日後※、当該患者は無呼吸の悪化、徐脈及び不飽和化のため、再挿管された。当該患者は挿管前に CPAP を設置された。血液培養、血液検査及び尿培養を含めた部分的敗血症の精密検査を行った。投与 12 日後※、陽性の胆汁性の吸引物を確認した。血液検査、血液培養及び腰椎穿刺を含めた敗血症の精密検査を繰り返し行った。投与 12 日後※、血液培養でコアグラーゼ陰性ブドウ球菌として同定されたグラム陽性球菌とその菌株群に陽性であった。当該患者は投与 10 日後※に抗生物質（ゲンタマイシン及びアンピシリン）を投与された。投与 12 日後※、抗生物質をバンコマイシン及びセフォタキシムに変更した。当該患者は換気装置で継続的に挿管された。投与 12 日後※に血液培養を繰り返し行ったが、陰性であった。経皮的中心静脈カテーテルの反復培養で陰性、脳脊髄液培養で陰性であった。投与 13 日後※、当該患者は経鼻的 CPAP（+8$FiO_2$30%）を抜管された。当該患者が回復した投与 17 日後※にバンコマイシンを中止した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

（以下続く）

#[redacted]（20 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■ 新生児敗血症

投与 20 日後※、多発性不飽和化を伴う当該患者は換気に反応しなかった。気管内チューブは除去され、濃い黄色の分泌物で閉塞されていた。当該患者は再挿管されたが、酸素飽和度は未だ低値であった。心拍数は低値であった。胸骨圧迫及びエピネフリン投与とともに完全な心肺蘇生を行った。その後、当該患者は再挿管された。心拍数は徐々に増加した。胸部 X 線撮影を行った。当該患者は右側の無気肺を発症し、その後高頻度ジェット換気を設置された。動脈血ガス検査を行った。投与 20 日後※、当該患者は低血圧のためドパミンを投与された。投与 21 日後※、当該患者の不飽和化は 50%まで減少していたが、70%に延長した。酸素飽和度及び血色が悪化した。気管内チューブを除去した。エピネフリン 1 回分とともに心肺蘇生を行った。当該患者の血色、血圧、心拍数及び酸素飽和度は改善した。投与 21 日後※の胸部 X 線では、右肺の上葉の無気肺は悪化していたが、左肺の中葉における亜区域性無気肺は回復していた。投与 21 日後※、心臓超音波検査で PDA 又は心膜液貯留を示さなかった。ドブタミンを投与 21 日後※に投与した。当該患者は投与 21 日及び 22 日後※に輸血（濃縮赤血球）を受けた。当該患者はバンコマイシン、メロペネム及びゲンタマイシンを投与された。すべての抗生物質の投与は投与 31 日後※に終了した。当該患者は投与 31 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]

新生児敗血症に関する叙述については、「死亡」の項に記載した。

#[redacted]

呼吸不全に関する叙述については、「死亡」の項に記載した。

#[redacted]

新生児呼吸窮迫症候群に関する叙述については、「死亡」の項に記載した。

#[redacted]

新生児壊死性腸炎に関する叙述については、「死亡」の項に記載した

#[redacted]

新生児脳室内出血に関する叙述については、「死亡」の項に記載した。

#[redacted]

新生児脳室内出血に関する叙述については、「死亡」の項に記載した。

#[redacted]（9 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■穿刺部位出血

投与 8 日後※20 時 30 分、口、鼻及び以前のかかとの穿刺部から出血していることが確認された。圧迫止血が施された。凝固系の検査と血算が検査された。ビタミン K、濃縮赤血球及び新鮮凍結血漿を投与した（ヘマトクリット 37.5、血小板数 317,000、プロトロンビン時間 24.1、部分的トロンボプラスチン時間 89.5、フィブリノゲン 237、INR 2.08）。血液学的検査及び頭蓋内超音波検査を指示した。投与 9 日後※、当該患者は穿刺部位から継続的に出血していた。新鮮凍結血漿及び濃縮赤血球を投与した。3 回目の新鮮凍結血漿を投与した。止血機能検査が行われた。腎機能検査が行われた。ヘパリン値が有意に上昇していたが、TPN では正常のヘパリン値であった。当該患者の出血は止まり、投与 10 日後※まで経鼻的 CPAP で安定していた。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（4 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 2 日後※、グルコースが不安定であった。分画をともなった血算では白血球は左方移動を示した。血液ガスで代謝性アシドーシスを示していた。投与 3 日後※の血液培養で *Flavobacterium meningosepticum* を示した。投与 4 日後※、脊椎穿刺で髄液細胞数の増加を示した。投与 6 日後※、髄膜炎に随伴する強直間代発作を確認した。当該患者は髄膜炎の治療を受け、発作のためフェノバルビタールによる治療を受けた。当該患者は投与 27 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（30 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児壊死性腸炎

投与 28 日後※04 時 00 分、胃内に残渣を確認した。当該患者は禁食とされ

た。腹囲の大きさが増加した。12 時 30 分、血便を確認した。血液培養を行い、抗生物質による治療を開始した。胆汁性胃残となり、腹部 X 線でイレウスを確認した（いずれも投与 30 日後※）。抗生物質を 10 日間にわたり非経口投与し、腹部 X 線で改善がみられた。食事をゆっくり開始した。投与 52 日後※、腹部 X 線で気腫の疑いがあった。抗生物質の投与を再開し、さらに 14 日間投与した。重篤な有害事象は投与 38 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（12 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■肺炎

投与 11 日後※、当該患者の体温は不安定であった。徐脈を発症した。敗血症スクリーニング（臨床検査及び培養）を行った。胸部－腹部 X 線で右肺の肺炎を示した。抗生物質（バンコマイシン及びセフォタキシム）を投与した。気管内液でグラム陽性球菌がみられ、*Serratia marcescens* 及び *Ureoplasma urealyticum* の増加を抑制した。尿培養で陰性であった。血液培養で表皮ブドウ球菌を示した。投与 14 日後※、バンコマイシンの用量を調整した。セフォタキシムを中止した。投与 21 日後※、バンコマイシンを中止し、肺炎は回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（24 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

■新生児敗血症

投与 21 日後※、C-反応性蛋白が 3.1mg/dL であった。他の感染症パラメータはなかった。ウイルス感染の疑いがあった。免疫グロブリン 400mg を投与した。09 時 21 分、C-反応性蛋白は 3.8mg/dL まで増加した。徐脈を発症した。バギング及び挿管が必要であった。挿管が困難であったため、フェンタニル、アトロピン及び臭化ベクロニウムを投与した。セフォタキシムも投与した。C-反応性蛋白は 11.1mg/dL まで増加した。当該患者の状態は安定した。当該患者が回復した投与 29 日後※まで抗生物質を投与した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（8 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 7 日後※05 時 00 分、C-反応性蛋白が 1.5mg/dL まで上昇した。C-反応性蛋白を夕方に確認し、その結果は 4.3mg/dL であった。培養のため血液を採取した。尿、便及び気管内分泌物から採取し培養した。抗生物質の投与を開始した。当該患者はグロブリンを 1 回投与された。当該患者の血圧はわずかに高かった。当該患者は触感がより敏感になっていた。より高い酸素補給又は換気は必要としなかった。経腸栄養を数時間中止した。投与 8 日後※、新しく中心静脈ルートを取り直した。投与 9 日後※、臍カテーテルを外した。投与 9 日後※、動脈臍カテーテルを介して行った培養でグラム陽性球菌陽性であった。重篤な有害事象は投与 13 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連な

し」であった。

#[redacted]（7 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児壊死性腸炎

投与 5 日後※18 時 30 分、当該患者のお腹は柔らかかった。20 時 15 分、医師は当該患者のお腹が退色し、腹囲が 1.5cm 増加していることを確認した。腸の蠕動音は減少していた。血液検査、血液培養、プロトロンビン時間及び腰椎穿刺を指示した。21 時 20 分、平均動脈圧は 21、生理食塩液 8cc を 2 回ボーラス注入した。21 時 25 分、フェンタニルを投与し、生理食塩液をボーラス注入した。21 時 45 分、ドパミンの投与を開始した。21 時 50 分、トブラマイシンを投与し、腰椎穿刺がおこなわれた。22 時 00 分、当該患者は挿管された。エピネフリン点滴を開始した。22 時 20 分、生食をボーラス投与した。22 時 25 分、エピネフリン点滴を減らした。22 時 30 分、フェンタニルを投与し、エピネフリン点滴を減らした。22 時 40 分、新鮮凍結血漿 15cc を投与した。22 時 53 分、当該患者を他院に転院させた。ドレーンを挿入した。重篤な有害事象はインドメタシンとは関係のない穿孔であった。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（4 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与 3 日後※、頭蓋内超音波検査で両側 grade IV 脳室内出血の所見を確認した。投与 34 日後※、帽状腱膜下シャントを設置した。脳室内出血は極度の未熟に関連する合併症であることが知られている。治験薬が出血と関連するか否かは不明である。治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」であった。（以下続く）

#[redacted]（8 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■気胸

投与 7 日後※、当該患者は徐脈となった。胸の右側の増大はなかったことを確認した。気胸がみられ、胸部に管を設置した。血圧は減少し、ドパミンを投与した。投与 9 日後※02 時 10 分、酸素飽和度は減少した。当該患者は再挿管された。再度、胸部に管を設置した。ドブタミンを投与した。エピネフリン点滴を開始した。重炭酸及び濃縮赤血球を投与した。胸部に 2 つ目の管を挿入した。当該患者は数多くボーラス注入された。当該患者は投与 10 日後※に HFV を設置され、投与 12 日後※に SIMV に戻された。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（6 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与 5 日後※、頭蓋内超音波検査で両側 grade III 脳室内出血を確認した。投与 12 日後※、頭蓋内超音波検査を繰り返し行ったところ、脳室の軽度の拡大

を伴う脳室内出血を示した。右脳の脳室周囲白質軟化症と診断した。投与 24 日後※、頭蓋内超音波検査で投与 12 日後※以来の側脳と第 3 脳室の室間孔での出血後水頭症、右前脳の脳室周囲白質軟化症及び萎縮した血塊を示した。投与 38 日後※、帽状腱膜下シャントを設置した。投与 68 日後※、脳室腹腔シャントを設置した。治験薬投与後に確認した脳室内出血は、血小板機能に対する非ステロイド性抗炎症薬の影響のため、試験と関連している可能性があった。また脳室内出血は、極度の未熟性の合併症として知られている。関連性及び因果関係を臨床的に決めることはできなかった。当該患者は回復傾向にあった。治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」であった。

#[redacted]（26 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児壊死性腸炎

投与 24 日後※、当該患者は腹部膨満を呈し、皮膚は蒼白となり、嗜眠状態であった。呼吸代償不全及びアシドーシスが増加した。当該患者は FiO_2 の増量を必要とし、挿管された。当該患者の状態は、低血圧及び高血糖とともに悪化した。腎尿路膀胱単純撮影で陽性であった。腹部膨満及び遊離ガスがあった。穿孔に伴う壊死性腸炎と確定診断した。抗生物質を投与し、腹腔鏡検査を行った。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（8 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与 6 日後※、高血糖及び嗜眠のため、敗血症の評価を行った。平均血圧は 70 台に上昇した。ヒドララジンを投与した。投与 7 日後※、髄膜炎の疑いのため、脳脊髄液を採取した。白血球及び蛋白が増加していた。脳室内出血の疑いがあった。投与 8 日後※、頭部超音波検査の追加検査を定期的に行った。当該患者は投与 6 日後※、輸血後に血圧の上昇を呈した。また、当該患者は二次的と考えられる頻脈を呈した。投与 6 日後※、カフェインをボーラス注入した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（24 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 24 日後※、当該患者は血小板減少症を呈した。当該患者は不飽和化を示した。血液培養で陽性であった。投与 27 日後※の血液培養の再検査で陰性であった。抗生物質を投与した。重篤な有害事象は投与 27 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（3 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与初日※15 時 39 分、脳室内出血の評価のため超音波検査を行った。投与 14 日後※の超音波検査の再検査で右脳室サイズの有意な変化を示すことなく左脳室サイズの減少を示した。左脈絡叢は前回の頭蓋内超音波検査と比較す

るとさほど大きくなく、前回に疑いのあった左右の grade III の脳室内出血が時間間隔をともなって徐々に解消されている所見であった。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（18 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 15 日後※、FiO_2 を増加した。当該患者は血小板減少症を呈した。敗血症の検査を行った。投与 17 日後※の C-反応性蛋白は 7.7 であった。抗生物質を投与した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（2 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児壊死性腸炎

投与 6 日後※、当該患者の無呼吸が悪化した。X 線で右肺の虚脱を示した。当該患者は再挿管され、敗血症の検査を行った。投与 7 日後※、胆汁性の胃残をともなった、赤褐色の嘔吐が見られた。培養の結果が出ていない状態でオキサシリン及びトブラマイシンを投与した。投与 7 日後※、診断は壊死性腸炎 stage 2 の疑いであった。投与 8 日後※、培養はすべて陰性であった。当該患者は壊死性腸炎の疑いのためオキサシリン及びトブラマイシンの投与を続けた。腎尿管膀胱単純撮影（KUB）は異常所見があり，中等度拡張した腸管がみられた。授乳は再開され、耐えられた。当該患者は投与 13 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（16 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与 15 日後※、当該患者は敗血症の疑いがあると診断された。ヘマトクリット値は減少していた。頭蓋内超音波検査で両側性出血を伴う grade III 脳室内出血を示した。脳室拡張を確認した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（16 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児壊死性腸炎

投与 15 日後※、腎尿管膀胱単純撮影（KUB）で、左側に拡張した腸管のループがみられた。遊離ガス所見はみられなかった。当該患者は培養で陰性であったが敗血症のため治療（オキサシリン及びトブラマイシン）を受けていた。当該患者は高血糖、血小板減少症及び貧血を呈したままであった。投与 16 日後※、grade III 脳室内出血を確認した。投与 24 日後※、便がコロナウイルス陽性で、壊死性腸炎を示していた。投与 25 日後※、敗血症の検査を行った。当該患者は低血圧で、換気補助を増やす必要があった。投与 26 日後※、末梢穿刺中心静脈カテーテルの培養でグラム陰性桿菌陽性であった。気管からの吸引物はグラム染色からシュユードモナス（緑膿菌）であった。投与 26 日後※、オキサシリンをピペラシリン、タゾバクタム及びトブラマイシンに変更し

た。トブラマイシンはアミカシンに変更された。投与 27 日後※、当該患者は HFOV を必要とし、ドパミン、ドブタミン及びエピネフリンの投与を開始された。投与 27 日後※、緑膿菌菌血症及び肺炎を確認した。投与 28 日後※、当該患者は腹部に遊離ガスの疑いがある敗血性ショックを発症した。重篤な有害事象は投与 38 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（5 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与 2 日後※、規定どおりの頭部超音波検査中、両側 grade III 脳室内出血を発見した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（22 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■動脈管開存症

投与 21 日後※朝、当該患者は新しく心雑音を発症した。胸部 X 線で “white-out”（著明な透過性の低下）を示した。新生児科医は心臓超音波検査を指示し、開存度の小さな PDA が示されたため、インダシンを投与した。当該患者は投与 24 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（7 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 5 日及び 7 日後※の血液培養検査で臍動脈カテーテルからコアグラーゼ陰性ブドウ球菌性敗血症を示した。投与 8 日後※の血液培養で陰性であった。当該患者はバンコマイシン及びゲンタマイシンにより治療された。尿及び脳脊髄液の培養で陰性であった。投与 8 日後※、臍静脈カテーテルを中止した。投与 8 日後※、低血圧のためヒドロコルチゾンを増量した。重篤な有害事象は投与 8 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（10 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 8 日後※、当該患者はコアグラーゼ陰性ブドウ球菌のため治療を受けていた。投与 8 日後※の血液培養でブドウ球菌陰性であったが、投与 10 日後※には *candida lusitaniae* 陽性であった。投与 8 日後※、臍静脈カテーテルを外した。投与 10 日後※の脳脊髄液及び尿の培養では無菌状態であった。投与 10 日後※、アムホテリシン B 1.0 mg/kg/日による治療を開始した。投与 9 日及び 10 日後※の血液培養で *candida lusitaniae* 陽性、投与 12 日及び 14 日後※の血液培養で無菌であった。投与 18 日後※、アムホテリシン B からフルコナゾールに治療を変更し、投与 47 日後※まで継続した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（17 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■動脈管開存症

試験 14 日目（投与 13 日後※）、心臓超音波検査で動脈管開存症は示されなかった。試験 17 日目（投与 16 日後※）、心臓超音波検査で動脈管開存症がみられた。重篤な有害事象は投与 52 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（20 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■副腎機能不全

投与 19 日後※、当該患者の体重は前日から 40g 減少した。当該患者の平均動脈圧も前日から上昇した。その他の設定はほとんど一定であった。酸素補給の必要性は、60%から 100%までの範囲で補助を増やしたにもかかわらず、より高くなった。X 線所見では肺に液体貯留の所見がみられた。肺の液体貯留増加の三徴により、尿量低下と低血圧が見られた。患者のコルチゾールレベルがチェックされ、1.9 μg／dl であった。コルチゾール療法は投与 19 日後※17 時 30 分に開始し、翌日に有意に改善した。ヒドロコルチゾン療法は投与 19 日後※に開始された。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（19 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■副腎機能不全

投与 17 日後※、当該患者の呼吸窮迫が悪化し、換気補助を増加させる必要があった。血液検査及び C-反応性蛋白検査を行った。当該患者はヒドロコルチゾンによる治療を開始された。血液検査の結果は、白血球数 14.2、ヘマトクリット 32.1、血小板数 402k、白血球分画は分葉核 51、桿状核球 3、後骨髄球 1、骨髄球 1、リンパ球 18 であった。C-反応性蛋白<0.1、及びコルチゾール 5.9 であった。血液検査で軽度の貧血が示された。C-反応性蛋白は正常であった。呼吸状態の悪化は副腎機能不全に続発した可能性があった。当該患者は投与 25 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（22 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■動脈管開存症

投与 16 日後※、心臓超音波検査で PDA は示されなかった。投与 20 日後※、心臓超音波検査で左右短絡路を伴う開存度の小さな PDA が示された。投与 30 日後※、PDA は示されず、重篤な有害事象は回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（7 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■腸管穿孔

投与 6 日後※、それまで患者は血液動態学的に安定していたが、何度も多量のボーラス投与を必要とする低血圧を起こした。重大な代謝性アシドーシス

を確認した。ドパミン点滴だけでなく重炭酸も投与した。腎尿管膀胱単純撮影（KUB）で腸管穿孔の所見である遊離ガスが確認された。当該患者は探索的緊急手術のため手術室に運んだ。重篤な有害事象は投与 6 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（11 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与 10 日後※、頭蓋内超音波検査で右側 grade III 脳室内出血及び左側 grade IV 実質内出血を示した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

+プラセボ群（治験薬投与後）

#[redacted]（6 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■蘇生法

投与 4 日後※、当該患者は無呼吸、徐脈及び経皮酸素飽和度低下のため再挿管された。胸骨圧迫を開始し、エピネフリン 2 回分（各 0.2cc）を投与した。気管内チューブを外し、当該患者は再挿管された。心拍数及び酸素飽和度は徐々に増加した。古い気管内チューブに粘液栓が付いていることに気付いた。投与 15 日後※、当該患者は自身で抜管した。当該患者は再挿管されバギング及びエピネフリン 3 回分（計 3cc）を必要とした。心拍数は<70、酸素飽和度は<30%であった。09 時 25 分、最終のエピネフリンを投与した。09 時 30 分、酸素飽和度は 100%であった。当該患者は投与 29 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（16 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

■血液培養陽性

投与 14 日後※、当該患者の血液培養（末梢）で塊の中にグラム陽性球菌が生長していた。感染症部門に助言を求めた。当該患者は現在、バンコマイシン及びアンピシリンによる治療を受けていた。生後 17 日目に新しい凍結血漿を投与した。当該患者は PDA の結紮術のため、投与 29 日後※に他院に転院させた。投与 30 日後※に結紮術を施行した。当該患者は投与 31 日後※に病院に戻った。投与 33 日後※、デキサメサゾンを投与した。投与 14 日後※から繰り返し行った血液培養で 1 日間陰性であった。重篤な有害事象は投与 29 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（12 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 10 日後※、突然、不飽和化と代謝性アシドーシスを複合的に発症した。換気装置の設定を変更・調整した。治療及び医学的介入を必要とした。胸骨圧迫を含む心肺蘇生及び再挿管を行った。心臓超音波検査を行い、換気装置をオシレータに変更し、濃縮赤血球を投与した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった

#[redacted]（3 日齢、在胎期間 30 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児低血圧

投与 2 日後※、当該患者の血圧は一貫して低かった。当該患者は既に生理食塩液 15cc を投与されていた。血圧は一貫して低かったため、ドパミン点滴を開始した。当該患者の状態は安定し、当該患者が回復した投与 6 日後※にドパミン点滴を中止した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（4 日齢、在胎期間 30 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 3 日後※、血小板数は一貫して低かった。担当医は血小板低値（38000k/mm^3）を治療することを決めた。臨床的に出血傾向であった。血小板 34mL を投与した。投与 4 日後※07 時 00 分の血液検査では血小板数は正常であった。抗生物質を投与した。皮膚培養でブドウ球菌を示唆した。当該患者の状態は安定し、投与 6 日後※に抗生物質を中止した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（14 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 12 日後※、臍カテーテルを抜去し、培養した。投与 13 日後※、C-反応性蛋白は上昇し、血小板は減少した。血液、尿、気管、カテーテル挿入部の培養が採取された。抗生物質の投与を開始した。投与 15 日後※、カテーテル敗血症を確認した。投与 14 日後※、敗血症による徐脈が投与 16 日後※まで続いた。重篤な有害事象は投与 20 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（2 日齢、在胎期間 23 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■血中ナトリウム増加

投与 2 日後※、ルーチン検査で Na+は 167 であった。イントラリピッドを中止した。光線療法を中止した。静脈輸液を増量した。Na+は静脈輸液の成分から除去した。濃縮赤血球を投与した。高カロリー療法を中止した。当該患者は腕の下に黄色の滲出液を伴う発疹を呈した。血液検査、培養及び皮膚培養を行った。皮膚培養で大腸菌陽性であった。高ナトリウム血症は未熟児の合併症であった。皮膚のバリア機能が未熟な為、不感水分損失が増加していた。投与 6 日後※、Na+は 121 まで、K+は 2.6 までリバウンドした。当該患者は投与 7 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（3 日齢、在胎期間 23 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与 3 日後※、頭蓋内超音波検査で grade III 両側の脳室内出血が示された。

当該患者は試験中に grade III 脳室内出血を発症した。脳室内出血は極度の未熟児で起こることが知られている。治験薬が脳室内出血を引き起こすかどうかは不明であるが、治験薬との因果関係は「関連の可能性あり」と判断された。（以下続く）

#[redacted]（12 日齢、在胎期間 23 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■気胸

投与 12 日後※、当該患者の心拍数及び酸素飽和度は気管内チューブから厚い黄色の塞栓物を吸引した後に低下した。肺出血が吸引中に観察された。当該患者は再挿管された。右肺の気胸が発見された。胸内チューブを設置し、濃縮赤血球を投与した。当該患者は 09 時 05 分、HFOV を設置された。重篤な有害事象は投与 17 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（9 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児呼吸窮迫症候群

投与 7 日後※、当該患者は血圧低下のためドパミンの投与を開始した。当該患者は適切な酸素飽和度を維持するため換気装置の変更を必要とした。重炭酸を投与し、当該患者は高頻度振動換気に変更された。敗血症の精密検査を開始した。バンコマイシン及びトブラマイシンの投与を開始した。患者は換気補助を増やす必要がある（比較的小さい）肺出血により合併した RDS を発症していた。当該患者は投与 11 日後※に通常の換気に戻し、投与 140 日後※在宅酸素療法として退院した。K＋は 2 から 2.6003 であった。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（21 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

当該患者は、grade I/II 脳室内出血（投与 2 日後※）から grade III/IV 脳室内出血（投与 20 日後※）に進行し、比較的 Grade の進行は少なかったが脳室周囲白質軟化症も進展した。投与 59 日後※の頭蓋内超音波検査で grade II 脳室内出血に回復していることが示された。最後の頭蓋内超音波検査で grade II 出血に回復していることが示された。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（2 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

当該患者の状態が不安定のため、投与 4 日後※夕方、頭部超音波検査の再検査を行った。当該患者は輸血、昇圧剤及び高換気設定を必要とした。投与 1 日後※以前の問題には次のことが含まれている。1)3 回のサーファクタント投与治療された呼吸窮迫症候群で、中等度設定の換気を継続した、2)インスリンにより治療された高血糖、3)抗生物質により治療された敗血症の疑い、4)低酸素

性虚血性傷害（1 分アプガースコア 0、5 分アプガースコア 0、10 分アプガースコア 7)。輸血後、当該患者のヘマトクリット値は低値のままであった。貧血が継続したため、頭部超音波検査を指示し、grade IV 脳室内出血を発見した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（30 日齢、在胎期間 29 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児壊死性腸炎

投与 28 日後※、当該患者は壊死性腸炎と関連する腹部膨満のためこども病院に転院された。重篤な有害事象は投与 29 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（2 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■痙攣発作

投与 1 日後※、患者は急に 60 台の酸素飽和度の低下が見られた。当該患者は躯幹及び四肢の律動性強直-間代運動を発症していることが観察された。フェノバルビタール 20mg/kg を投与した。Ativan（ベンゾジアゼピン系の抗不安薬）を投与した。フェノバルビタール 5mg/kg を再投与した。酸素飽和度は 80 台まで増加した。痙攣運動が停止した。EEG 及び頭部超音波検査を指示した。重篤な有害事象は投与 1 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（31 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■腹部膨満

投与 30 日後※、当該患者は腹部膨満に伴う直接型ビリルビン値の増加がみられ、腸蠕動音の低下をともなう緑色の胆汁性の吸引物がみられた。腹部 X 線で拡張した腸管のループと持続していた腸管ループがあり、ガス像の多く見られる拡張像がみられていた。 抗生物質療法にフラジールを追加した。経鼻胃管チューブを間欠的に吸引できるように留置した。当該患者は外科的評価を指示された。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（4 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与 2 日後※、標準的な頭蓋内超音波検査を行った。その結果、当該患者は grade III-IV 頭蓋内出血があることが示された。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（30 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■動脈管開存症

患者は治験薬 3 回分をすべて投与した。投与 3 日後※、患者は救済治療を受けた。試験 14 日目、心臓超音波検査によると PDA は閉鎖された。投与 21 日後※、別の心臓超音波検査で開存度の大きな PDA が示された。インドメタシ

ンを別途投与した。投与 28 日後※、当該患者は PDA 結紮術のためこども病院に転院させた。当該患者はインドメタシン 3 回投与で無効であった。患者は投与 29 日後※に手術を行い、重篤な有害事象は回復した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（2 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児呼吸窮迫症候群

投与 1 日後※、当該患者は重度の低酸素症及び肺の膨張不全に伴う急性の呼吸低下を発症した。当該患者は HFOV への変更を必要とした。当該患者は鎮静剤を投与された。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（3 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

投与 2 日後※、当該患者は痙攣の疑いを含む脳室内出血の徴候及び症状を発症した。頭蓋内超音波検査で脳室内出血が確認された。痙攣は激しくなるようであった。当該患者はフェノバルビタールを投与された後、dilantin（抗てんかん薬）を投与された。ホスフェニトイン（dilantin のプロドラッグ）を投与後、当該患者は徐脈を発症した。エピネフリンを数回投与した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（5 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 4 日後※、当該患者の血圧は徐々に低下し、血糖は高くなり、血小板は減少していた。敗血症の精密検査を開始した。血液培養で検査し、*Enterobacter cloacae* 陽性であった。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（26 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■動脈管開存症

投与 25 日後※、当該患者は呼吸代償不全、前胸部の心拍出量亢進、低血圧症及び低い拡張期血圧を伴う心雑音を発症していた。心臓超音波検査で PDA 陽性であった。重篤な有害事象は投与 27 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（11 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児壊死性腸炎

投与 8 日後※、X 線では腸管壁内ガスの疑い及び拡張腸管ループがあった。壊死性腸炎 grade II が示された。当該患者は併用抗生物質療法（オキサシリン及びトブラマイシン）に伴い 10 日間禁食であった。腹部 X 線を数回撮影した。小児外科に手術を相談したが、その時点で救済治療の介入は推奨されなかった。試験薬投与完了約 96 時間後、当該患者は腸管のループが固定し（腸

蠕動運動低下の）イレウスを発症した。Grade I 壊死性腸炎と評価された。血液検査でも異常があった。当該患者は血小板減少症及び貧血を発症していた。敗血症によりイレウスが発症したのか、もともと壊死性腸炎を発症していたことが原因か否かは不明であった。壊死性腸炎は試験薬の投与時期と十分近いため、条件が関連する可能性があると推察した。5 日後、腸管壁内ガスが認められ壊死性腸炎 grade II が発症した。重篤な有害事象は投与 12 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（2 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■肺出血

投与 1 日後※、気管内チューブから鮮血がみられた。胸部 X 線像ははっきりしなかった。当該患者は 2 分間のバギングを含めた換気補助を増やす必要があった。ヘマトクリット値は減少し、濃縮赤血球 2 回分及び新しい凍結血漿が必要であった。重篤な有害事象は投与 1 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（13 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児脳室内出血

患者は以前、grade 2 脳室内出血と診断されたが、投与 12 日後※に両側 grade 3 脳室内出血に拡張していた。投与初日※、grade 2 脳室内出血が発症した。本治験における grade 3 脳室内出血と同定されたのは、投与 12 日後※である。重篤な有害事象は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（16 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児壊死性腸炎

投与 13 日後※、当該患者は敗血症性ショック様症状を発症し、複合的な生理食塩液のボーラス注入、大量の輸血、ドパミン及び HFOV が必要であった。当該患者の腹囲は大きくなり、張っていた。穿孔を示す陽性の所見であったため腹腔ドレーンが留置された。腹腔液は塊の中でグラム陽性球菌陽性を示した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（30 日齢、在胎期間 30 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■血小板減少症

投与 29 日後※、血小板数は 23,000 まで減少した。当該患者は同日に輸血された。血小板数投与 30 日後※に正常に戻り、重篤な有害事象は回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（12 日齢、在胎期間 29 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 10 日後※、当該患者は酸素飽和度 50%から 100%まで呼吸補助を増量させる必要があった。人工呼吸器は従来型の従圧式時間サイクル式呼吸器か

らからジェット換気に変更された。胸部 X 線で浸潤のない空気トラッピング現象を示した。血液検査で白血球数 11,130、ヘマトクリット値 38.8%、白血球分画は桿状核球 11%及び多型核白血球 22%であり、未熟な白血球数／総白血球数の比は 33%を示した。濃い気管内分泌物が見つかり、増加していった。C-反応性蛋白は 0.4 であった。血液培養を行った。当該患者は感染症の可能性があるため、バンコマイシン及びゲンタマイシンを静脈内投与された。動脈ラインを末梢動脈に留置した。間欠的な収縮期雑音を心臓超音波検査で評価し、軽度の左房拡大及び軽度の左室拡大を示した。投与 8 日後※、PDA の所見はなかった。投与 9 日後※、血液培養でコアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性であった。投与 9 日後※に低血圧のためドパミンの投与を開始した。投与 8 日後※、胸部 X 線で早産肺疾患のびまん性変化を示し、当該患者がジェット換気で補助されている間、右上葉の無気肺を示した。当該患者は投与 24 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（27 日齢、在胎期間 29 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■動脈管開存症

コアグラーゼ陰性ブドウ球菌性敗血症は投与 19 日後※に発症し、当該細菌はバンコマイシンに対する部分的抵抗性とリファンピシンに対する感受性を示していた。投与 25 日後※、心雑音を聴取した。心臓超音波検査で心内膜炎のため弁の葉状部を評価し、左右短絡路を有する軽度～中等度の PDA 及び左右短絡路を有する卵円孔開存を示した。投与 26 日後※、鼻カニューレからの酸素は 45 から 100%まで増加させた。無呼吸が発症した。胸部 X 線で無気肺及び肺浮腫を示した。心雑音が発症し、当該患者はラシックス及び経鼻的 CPAP により治療を受けた、投与 27 日後※、経鼻的 CPAP は 8 cm h20 まで増加し、酸素を増加した。投与 30 日後※、CPAP は離された。投与 28 日後※の心臓超音波検査で左右短絡路を有する軽度～中等度の PDA 及び左房・左室拡大を示した。当該患者はインドメタシンを 4 回投与された。投与 30 日後※、心臓超音波検査で左房又は左室拡張を伴わない、左右短絡路を有する中等度の PDA を示した。投与 36 日後※にラシックス治療を中止した。当該患者は投与 74 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（13 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 11 日後※、当該患者は低血圧及び白血球数の左方移動を呈した。バンコマイシン及びゲンタマイシンによる治療前に尿及び脳脊髄液を採取し、培養した。C-反応性蛋白は低値であった。投与 13 日後※、培養は陰性のままであった。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（14 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■上室性頻脈

投与 12 日後※、急性上室性頻脈を発症した。当該患者は表面を氷で冷やさ

れた後、アデノシン 50 μg/kg を静脈内投与された。洞調律に戻った。投与 10 日後※06 時 33 分までに、当該事象は 6 回再発し、当該患者はアデノシンに反応していた。電解質は正常であった。血圧は低下し、当該患者の皮膚は蒼白となった。上室性頻脈は投与 13 日後※に一時的に再発したが、治療を必要としなかった。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（14 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■副腎機能不全

投与 11 日後※、低血圧が発症し、当該患者はドパミンにより治療された。投与 12 日後※、血圧が低下し、ドパミンを増量した。生理食塩液を投与し、ドパミンを増量した。生理食塩液とアルブミンを投与した。ドブタミンの投与を開始した。コルチゾール値は、投与 11 日後※時点で 7.7μg/dL、投与 12 日後※21 時 30 分時点で 3.7μg/dL であった。ヒドロコルチゾンを投与した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（23 日齢、在胎期間 24 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■ブドウ球菌感染

投与 21、22、23 及び 24 日後※の血液培養で持続感染性のコアグラーゼ陰性ブドウ球菌性敗血症であることが分かった。当該患者は血小板減少症を発症した。投与 21、22、23 及び 24 日後※、血小板を注入した。当該患者は既にバンコマイシン及びゲンタマイシンによる治療を受けていた。リファンピンを追加投与した。バンコマイシンを増量した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（18 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■動脈管開存症

投与 18 日後※、当該患者は強い心雑音及び肺血管分布の減少を発見された。投与 19 日後※、心臓超音波検査で小さな PDA を示した。投与 19 日後※、合併症のない状態で外科的結紮術を施行し、重篤な有害事象は回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（29 日齢、在胎期間 26 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児敗血症

投与 28 日後※、当該患者は気管吸引物の培養は陽性であった。血液培養でカンジダ陽性であった。当該患者は症候性で、無呼吸及び徐脈の増加により再挿管された。X 線の変化は肺炎、食物不耐性及び腹部膨満と矛盾していなかった。また当該患者は、培養により確認された肺炎桿菌を保有していた。重篤な有害事象は投与 35 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

#[redacted]（19 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■新生児壊死性腸炎

投与 19 日後※、当該患者は重度の腹部膨満及び無呼吸発作を発症した。当該患者は壊死性腸炎を発症し、超音波検査及び X 線検査により示された。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。（以下続く）

#[redacted]（19 日齢、在胎期間 27 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■動脈管開存症

投与 15 日後※、心臓超音波検査で PDA の閉鎖を確認した。当該患者は投与 19 日後※に再挿管された。投与 21 日後※、当該患者は肺浮腫を発症した。PDA は投与 21 日後※、壊死性腸炎、肺浮腫及び敗血症の結果として再開した。投与 21 日後※、当該患者は手術を受け、重篤な有害事象は回復した。重篤な有害事象は投与 39 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」であった。

#[redacted]（19 日齢、在胎期間 25 週、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日登録）

■動脈管開存症

当該患者は投与初日※、1 日後※及び 2 日後※に試験薬を投与された。投与 3 日後※の心臓超音波検査で左右短絡路を伴う開存度の大きな PDA を示した。投与 3 日及び 4 日後※にインダシンを投与した。投与 5 日後※、心臓超音波検査で左右短絡路を伴う中等度の PDA を示した。投与 5 日及び 6 日後※に 2 コース目のインダシンを投与した。投与 6 日後※、開存度の小さな PDA を観察した。インダシン（0.1mg/kg/日）を 5 日間連続投与した。投与 10 日後※の心臓超音波検査で PDA がないことが示された。投与 18 日後※の心臓超音波検査で左右短絡路を伴う開存度の大きな PDA を示した。当該患者の PDA は手術により結紮された。当該患者は投与 18 日後※に回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

(3) 臨床検査

a) 腎機能検査

外国人未熟児 PDA 患者における生後 5 日間の累積尿量の要約統計量を表 2.7.6.7-24 に、尿量及び水分摂取量の推移をそれぞれ図 2.7.6.7-3 及び図 2.7.6.7-4 に、血中尿素窒素（BUN）及びクレアチニンの推移をそれぞれ図 2.7.6.7-5 及び図 2.7.6.7-6 に、腎機能検査の異常値の割合を表 2.7.6.7-25 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生後 5 日間の累積尿量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でも有意な差は認められなかった。

イブプロフェン L-リシン群における 1～6 日目の BUN 値はプラセボ群に比し有意ではなかったが、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。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における 1 日目のナトリウム及び塩素の平均値にいずれも有意な差が認められたが、臨床的に重要ではなかった。カリウム及び重炭酸の平均値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 BUN、クレアチニン、ナトリウム、塩素、カリウム及び重炭酸の異常値の割合に有意な差は認められなかった。

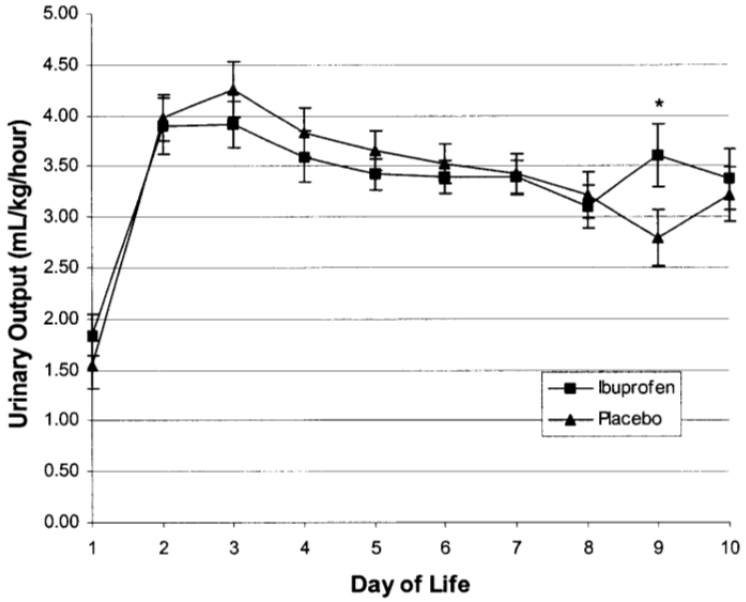
イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における 3 日間（投与初日又は次の 2 日間）の乏尿の発現率に臨床的に重要な差異は認められなかった。イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における乏尿の発現率はそれぞれ 6.1%及び 5.9%であった（CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 17）。

表 2.7.6.7-24　外国人未熟児 PDA 患者における生後 5 日間の累積尿量の要約統計量

生後 5 日間の累積尿量 (mL)	イブプロフェン L-リシン(N=68)	プラセボ (N=68)	P 値
平均値±標準偏差	291.9±98.29	301.8±108.58	≥0.10

CTD5.3.5.1-1 Table 15 を改変

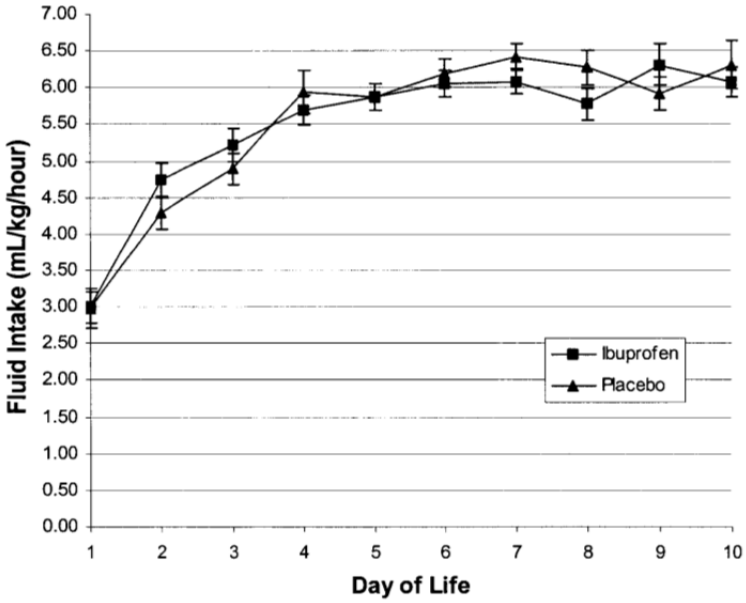
図 2.7.6.7-3　外国人未熟児 PDA 患者における尿量の推移



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］

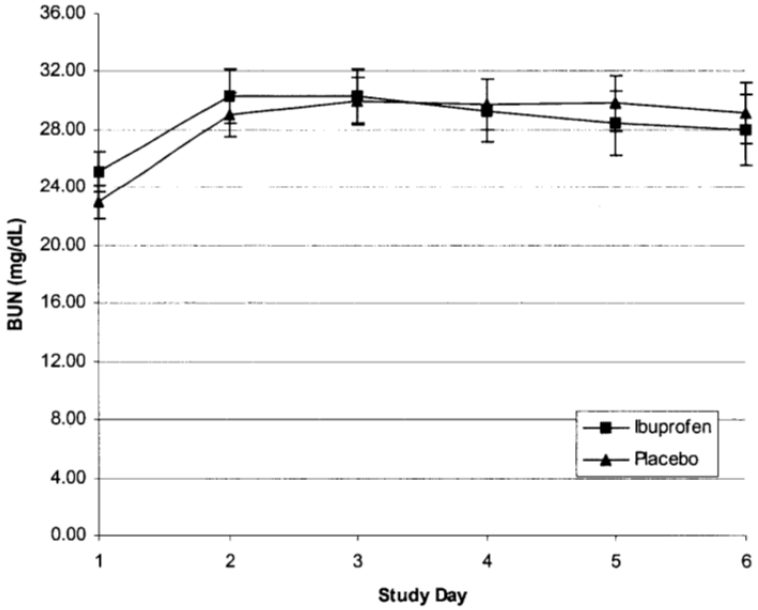
図 2.7.6.7-4　外国人未熟児 PDA 患者における水分摂取量の推移



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.

［CTD5.3.5.1-1 Figure 4 から引用］

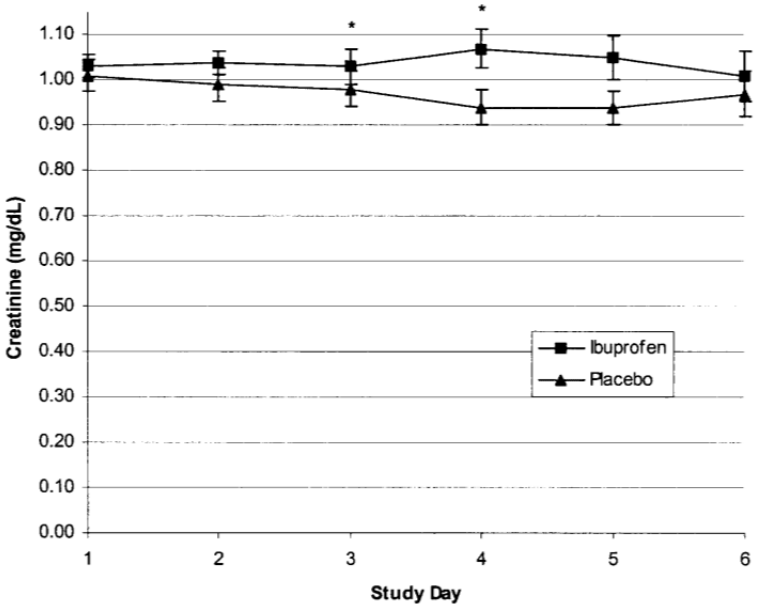
図 2.7.6.7-5　外国人未熟児 PDA 患者における BUN の推移



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.

［CTD5.3.5.1-1 Figure 5 から引用］

図 2.7.6.7-6　外国人未熟児 PDA 患者におけるクレアチニンの推移



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］

表 2.7.6.7-25　外国人未熟児 PDA 患者における腎機能検査の異常値の割合

項目	イブプロフェン L-リシン(N=68) %(n/N)	プラセボ (N=68) %(n/N)	P 値
BUN(mg/dL)	73.1(49/67)	77.9(53/68)	≥0.10
クレアチニン(mg/dL)	89.6(60/67)	94.1(64/68)	≥0.10
ナトリウム(mmol/L)	79.4(54/68)	73.5(50/68)	≥0.10
塩素(mmol/L)	47.1(32/68)	48.5(33/68)	≥0.10
カリウム(mmol/L)	97.1(66/68)	95.6(65/68)	≥0.10
重炭酸(mmol/L)	19.1(13/68)	19.1(13/68)	≥0.10

CTD5.3.5.1-1 Table 16 を改変

b) 血液学的検査

外国人未熟児 PDA 患者における血液学的検査の要約統計量を CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 11 に、血液学的検査の異常値の割合を表 2.7.6.7-26 に示した。

イブプロフェン L-リシン群における 4 日目のヘマトクリット値及びヘモグロビンの平均値はプラセボ群に比し有意に低値であった［(ヘマトクリット) 35.4% vs 38.1%、(ヘモグロビン) 12.0 g/dL vs 12.9 g/dL］。白血球数及び血小板数の平均値に有意な差は認められなかった（CTD5.3.5.1-1 Appendix 16.1_9）。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群におけるヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数の異常値の割合に有意な差は認められなかった。

臨床的に重要な異常として、イブプロフェン L-リシン群で「血小板減少症」が 1 例（#[redacted]）報告されている。当該症例は生後 55 日目に新生児敗血症により死亡した。因果関係は「関連の可能性あり」であった。

表 2.7.6.7-26　外国人未熟児 PDA 患者における血液学的検査の異常値の割合

項目	イブプロフェン L-リシン(N=68) %(n/N)	プラセボ (N=68) %(n/N)	P 値
ヘマトクリット(%)	47.1(32/68)	51.5(35/68)	≥0.10
ヘモグロビン(g/dL)	42.6(29/68)	48.5(33/68)	≥0.10
血小板数(k/mm^3)	26.5(18/68)	32.4(22/68)	≥0.10
白血球数(k/mm^3)	60.3(41/68)	60.3(41/68)	≥0.10

CTD5.3.5.1-1 Table 17 を改変

c) 肝機能検査及びビリルビン

外国人未熟児 PDA 患者における肝機能検査（ALT、AST 及びγ-GTP）及びビリルビンの要約統計量を CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 10 及び Table 18 に、肝機能検査及びビリルビンの異常値の割合を表 2.7.6.7-27 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ベースライン又は 14 日目の ALT、AST 及び γ-GTP の平均値に有意な差は認められなかった。イブプロフェン L-リシン群における 1 日目の総ビリルビンの平均値はプラセボ群に比し有意に高値（5.562 mg/dL vs 4.856 mg/dL）であったが、臨床的に意義のある傾向は認められなかった（CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 18、Appendix 16.1_9）。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における AST、ALT、γ-GTP、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認められなかった。

表 2.7.6.7-27　外国人未熟児 PDA 患者における肝機能検査及びビリルビンの異常値の割合

項目	イブプロフェン L-リシン(N=68) %(n/N)	プラセボ (N=68) %(n/N)	P 値
AST(U/L)	34.3(23/67)	33.8(23/68)	≥0.10
ALT(U/L)	1.5(1/67)	0.0(0/68)	≥0.10
γ-GTP(U/L)	70.1(47/67)	62.1(41/66)	≥0.10
総ビリルビン(mg/dL)	95.6(65/68)	98.5(67/68)	≥0.10
直接ビリルビン(mg/dL)	80.3(53/66)	82.8(53/64)	≥0.10

CTD5.3.5.1-1 Table 18 及び Table 19 を改変

(4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

a) バイタルサイン

外国人未熟児 PDA 患者における収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、脈拍数、呼吸数及び体重の要約統計量を CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 16 に、生後 7 日間における体重減少の最大値の要約統計量を表 2.7.6.7-28 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認められなかった。また、生後 7 日間の体重減少の最大値においても両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.7-28　外国人未熟児 PDA 患者における生後 7 日間の体重減少の最大値の要約統計量

体重減少の最大値(g)	イブプロフェン L-リシン(N=68)	プラセボ (N=68)	P 値
平均値±標準偏差	84.3±59.66	90.1±60.00	≥0.10

CTD5.3.5.1-1 Table 20 を改変

b) 呼吸機能

外国人未熟児 PDA 患者における酸素補給を受けた未熟児の割合を表 2.7.6.7-29 に、挿管された未熟児の割合を表 2.7.6.7-30 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酸素補給を受けた未熟児の割合及び挿管された未熟児の割合に有意な差は認められなかった。

更に、イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における呼吸補助の最高レベルに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 L-リシン群及びプラセボ群における 1 日目（投与前）、4 日目及び 14 日目における人工呼吸装置からの FiO_2 及び気道内圧の平均値に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 L-リシン群及びプラセボ群における 4 日目及び 14 日目の CPAP を受けた未熟児の CPAP 及び FiO_2 の平均値に臨床的に重要な又は有意な差は認められなかった（CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 9、Appendix 16.1_9）。

表 2.7.6.7-29　外国人未熟児 PDA 患者における酸素補給を受けた未熟児の割合

試験日	イブプロフェン L-リシン %(n/N)	プラセボ %(n/N)	P 値
1 日目(投与前[a])	97.1(66/68)	91.2(62/68)	0.0991
4 日目	92.4(61/66)	83.6(56/67)	≥0.10
14 日目	88.9(56/63)	88.7(55/62)	≥0.10

a：1 回目投与前 48 時間以内

CTD5.3.5.1-1 Table 21 を改変

表 2.7.6.7-30　外国人未熟児 PDA 患者における挿管された未熟児の割合

試験日	イブプロフェン L-リシン %(n/N)	プラセボ %(n/N)	P 値
1 日目(投与前[a])	82.4(56/68)	76.5(52/68)	≥0.10
4 日目	63.6(42/66)	61.2(41/67)	≥0.10
14 日目	60.3(38/63)	56.5(35/62)	≥0.10

a：1 回目投与前 48 時間以内

CTD5.3.5.1-1 Table 22 を改変

c) 追跡評価項目

外国人未熟児 PDA 患者における追跡評価項目の要約統計量を表 2.7.6.7-31 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。

表 2.7.6.7-31　外国人未熟児 PDA 患者における追跡評価項目の要約統計量

項目	イブプロフェン L-リシン(N=68) n(%)	プラセボ (N=68) n(%)	P 値
未熟児網膜症	61.5(40/65)	51.6(33/64)	≥0.10
未熟児網膜症の最高ステージ			≥0.10
なし	38.5(25/65)	48.4(31/64)	
ステージ 1	27.7(18/65)	20.3(13/64)	
ステージ 2	24.6(16/65)	23.4(15/64)	
ステージ 3	9.2(6/65)	7.8(5/64)	
気管支肺異形成	89.2(58/65)	81.5(58/65)	≥0.10
脳室周囲白質軟化症	0.0(0/65)	6.2(4/65)	0.0587
死亡 [a]	11.8(8/68)	14.7(10/68)	≥0.10

a：14 日期間中及び 14 日期間後の両方の死亡を含む［追跡期間まで（修正在胎期間 36 週±7 日）］

CTD5.3.5.1-1 Table 24 を改変

(5) 安全性の結論

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。

6) 薬物動態及び薬力学

(1) 薬物動態

外国人未熟児 PDA 患者における血漿中イブプロフェン濃度の要約統計量を表 2.7.6.7-32 に示した。

血漿中イブプロフェン濃度（以下、平均値）は、初回投与後 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、初回投与後 48 時間では 27.32 μg/mL、初回投与後 120 時間では 13.24 μg/mL であった。

表 2.7.6.7-32　外国人未熟児 PDA 患者における血漿中イブプロフェン濃度の要約統計量

時期	平均値±標準偏差(μg/mL)
初回投与後 1 時間	34.71±9.003
初回投与後 24 時間(2 回目投与前)	24.19±7.633
初回投与後 48 時間(3 回目投与前)	27.32±14.155
初回投与後 120 時間(3 回目投与後 72 時間)	13.24±11.495

CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 21 を改変

(2) 薬力学

外国人未熟児 PDA 患者における血漿中プロスタノイド濃度の要約統計量を表 2.7.6.7-33 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血漿中 6-ケトプロスタグランジン $F_{1\alpha}$（6-keto $PGF_{1\alpha}$）濃度、血漿中プロスタグランジン E_2（PGE_2）濃度及び血漿中プロスタグランジン $F_{2\alpha}$（$PGF_{2\alpha}$）濃度は、1 回目投与前、1 回目投与後 1 時間及び 3 回目投与後 1 時間のいずれも時点においても類似していたが、プラセボ群における血漿中トロンボキサン B_2（TXB_2）濃度はイブプロフェン L-リシン群に比し高値であった。

表 2.7.6.7-33　外国人未熟児 PDA 患者における血漿中プロスタノイド濃度の要約統計量

薬剤	6-keto $PGF_{1\alpha}$ (pg/mL)	PGE_2 濃度×2 (pg/mL)	$PGF_{2\alpha}$ (pg/mL)	TXB_2 濃度×2 (pg/mL)
イブプロフェン L-リシン				
初回投与前	(n=31)	(n=30)	(n=31)	(n=31)
平均値(標準誤差)	8286.77(1426.40)	3861.54(773.13)	1450.42(201.90)	2260.11(278.71)
初回投与後 1 時間	(n=32)	(n=32)	(n=32)	(n=32)
平均値(標準誤差)	8882.87(1857.96)	3922.44(733.38)	1477.75(211.67)	2411.20(313.35)
3 回目投与後 1 時間	(n=33)	(n=33)	(n=33)	(n=33)
平均値(標準誤差)	7576.67(1301.77)	3728.60(571.29)	1254.59(181.94)	1813.64(199.39)
プラセボ				
初回投与前	(n=37)	(n=37)	(n=37)	(n=37)
平均値(標準誤差)	9412.68(1107.56)	3666.07(606.73)	2457.82(333.11)	19468.05(9498.22)
初回投与後 1 時間	(n=37)	(n=37)	(n=37)	(n=37)
平均値(標準誤差)	9730.69(1245.32)	3561.48(583.46)	2380.03(319.49)	19037.49(9542.48)
3 回目投与後 1 時間	(n=34)	(n=34)	(n=34)	(n=34)
平均値(標準誤差)	8145.38(1262.74)	4261.54(677.59)	2158.27(327.54)	13287.60(4528.86)

CTD5.3.5.1-1 Table 23 を改変

2.7.6.8 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）

.....5.3.5.1-2

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、無作為化比較試験の概要を表 2.7.6.8-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.8-2 に示した。

表 2.7.6.8-1　試験の概要

項目	内容
試験の標題	早産児における動脈管開存症の薬理学的閉鎖：イブプロフェン、インドメタシン及び無治療間の比較
試験番号	FCR-00-01/CB88A
試験の目的	呼吸窮迫症候群（RDS）を伴う生後 2～3 日の早産児の PDA に対するイブプロフェン D,L-リシンの治療効果をインドメタシン及び無治療と比較する。
試験デザイン	インドメタシン・無治療対照、無作為化、非盲検、群間比較、多施設共同試験、第 III 相試験
対象	心臓超音波検査で PDA が認められ、下記の選択基準をすべて満たした者 ［選択基準］ 1) 在胎期間が 33 週以下の者 2) 生後 37～84 時間の者 3) 生後 2～3 日目に呼吸補助［間欠的強制換気法（IMV）、HFOV、CPAP 又は FiO_2>30%（又は HFOV:FiO_2>21%）］が必要な RDS を有した者 4) 親の文書同意が得られた者 ［除外基準］ 1) 主な先天性奇形を有した者 2) 染色体異常を有した者 3) 先天性細菌感染を有した者 4) 肺高血圧症を有した者 5) 生後 2 日目における呼吸状態の急速な改善（生後 3 日目において、換気装置又は FiO_2<30%での CPAP からの完全ば離脱が期待される場合） 6) イブプロフェン又はインドメタシンの投与が禁忌の者 － 血小板数<60,000/mm^3 の者 － 直近 24 時間以内の頭蓋内超音波検査で IVH が確認された者 － 穿刺部位から血液の滲出がみられるなど、出血傾向が認められた者 － 直近 8 時間の間に乏尿（≤0.5 mL/kg/hr）が認められた者 － 血清クレアチニン濃度が≥1.8 mg/dL 又は増加傾向で>1.6 mg/dL の者 － 交換輸血を必要とする高ビリルビン血症を有した者 － 肝不全の者（AST 及び ALT>正常値の 2 倍） － 壊死性腸炎を有した者
試験薬	・イブプロフェン D,L-リシン ・インドメタシン
用法・用量	・イブプロフェン D,L-リシン：イブプロフェン D,L-リシンを 24 時間間隔で 15 分かけて 3 回静脈内投与した（初回にイブプロフェン量として 10 mg/kg、その 24 時間後、48 時間後に 5mg/kg） ・インドメタシン：インドメタシン 0.2 mg/kg を 12 時間間隔で 15 分かけて 3 回静脈内投与した
投与回数	3 回

表 2.7.6.8-1　試験の概要（続き）

項目	内容
前治療法及び併用療法	人口換気を受けている未熟児で、割付後に動脈管が開存した状態の場合、インドメタシン（0.2 mg/kg を 12 時間間隔で 3 回投与）を救済治療として使用した。救済治療により動脈管が閉鎖せず、人口換気を受け続けている場合、又は第 2 の薬理学的治療が併用禁忌の場合は、動脈管の外科的結紮術を施行した。 水分摂取は、体重、血清ナトリウム濃度及び血清容積モル浸透圧濃度により行った。毎日の水分摂取は、在胎期間 26 週以下の未熟児では 80 mL/kg から開始し、1 日 20 mL/kg、最大 130 mL/kg まで増加させ、在胎期間が 28 又は 28 週の未熟児では 70 mL/kg、在胎期間 29 週以上の未熟児では 60 mL/kg から開始し、第 1 週目の最後まで 1 日 10 mL/kg、最大 120 mL/kg まで増加させた。フロセミドの使用は第 1 週目の間、制限した。水分代替療法に難治性の低血圧が認められる場合、ドパミンの投与を開始した。 RDS の治療に対し、呼吸補助（従来の換気又は主な HFOV）、酸素補給、及びサーファクタント 100 mg/kg による早期救済療法を行った。 抗生物質の予防投与は新生児集中治療室（NICU）への入院時から行い、細菌培養の結果が陰性の場合、3～4 日後に投与が中止された。
症例数	目標症例数：210 例（1 群 70 例） 解析対象例数：210 例（イブプロフェン D,L-リシン：73 例、インドメタシン：73 例、無治療：64 例）
評価項目／基準	［有効性主要評価項目］ ・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（14 日間中の死亡例及び脱落例を含む） ・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 ［有効性関連評価項目］ 救済治療開始時の日齢、血液動態学的に重大な症状（拍動、前胸部高心拍出量、肺浮腫、心陰影増加、収縮期心雑音）を有する症例の割合、救済治療別症例の割合、初回投与後 12 時間以内における SaO_2 及び FiO_2 ［安全性評価項目］ 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、バイタルサイン ［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、死亡
統計解析法	すべての変数は ITT 解析対象集団で解析した。すべての解析には要因として治療群を含めた。救済治療を必要とした症例の割合を評価するため、治療群及び施設を要因としたロジスティック回帰分析を行った。その他の要因として、出生時体重（0-750 g、751-1000 g、>1000 g）、在胎期間（<28 週、≥28 週）、性別、HFOV の使用の有無、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を含めた。救済治療を必要とした症例の割合に、14 日以内に死亡及び脱落した症例を含めた。救済治療を受けた症例の割合のみを別途解析した。
治験実施医療機関	5 施設
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.8-2　試験スケジュール

Procedure/ Assessment	BL[a]	Day of Life 1	Day of Life 2/3	Day of Life 4	Day of Life 8	Day of Life 14	Day of Life 18	Days of Life 1-11, 14	Days of Life 1-14	Follow -up[b]
Infant Eligibility Criteria	X									
Infant Demographic Data	X									
Infant Medications									X	
Prenatal Treatment	X									
Blood Transfusion Record									X	
Symptom Assessment									X	
SaO_2/FiO_2 Monitoring[c]			X							
Renal Function Parameters								X		
Hematology		X		X	X					
Liver Enzymes									X	
Serum Bilirubin								X		
Respiratory Function		X		X	X	X	X			
Vital Signs									X	
Echocardiogram			X		X[d]					
Cranial Ultrasound[e]				X	X	X				X
Daily Fluid Intake and Urine Measures									X	
ROP, BPD, PVL, Death										X
Adverse Event Monitoring	Adverse events were monitored continuously through 30 days after the last dose of study drug (or day of life 32 for infants in the no treatment group).									

a Baseline (BL) was prior to the first dose for the ibuprofen or indomethacin group or first day of life for no treatment group.

b Follow-up was at 36 weeks adjusted gestational age ± 7 days, at time of transfer from facility, or at time of discharge.

c Within 12 hours after the first dose of study drug. No SaO_2 or FiO_2 data were collected for the no treatment group.

d A third echocardiogram was performed if a second nonrandomized rescue treatment was given or whenever there was suspicion that the ductus had reopened after closure.

e Confirmation by computerized tomography-scan or magnetic resonance imaging if there were pathological ultrasound scans.

［CTD5.3.5.1-2 Table 1 から引用］

1) 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.8-3 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 ITT 解析対象集団はそれぞれ 73 例、73 例及び 64 例、中止例（3 回投与されなかった又は 14 日間観察されなかった）はそれぞれ 8 例（11.0%）、14 例（19.2%）及び 8 例（12.5%）であった。

主な中止理由は、イブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン群が「死亡」及び「その他」、無治療群が「その他」であった。

表 2.7.6.8-3　症例の内訳

項目	イブプロフェン D,L-リシン	インドメタシン	無治療
ITT 解析対象集団(N)	73	73	64
	n(%)	n(%)	n(%)
中止理由 [a]	8(11.0)	14(19.2)	8(12.5)
有害事象	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)
医師による中止	2(2.7)	1(1.4)	0(0.0)
死亡	3(4.1) [b]	3(4.1) [c]	2(3.1)
その他	3(4.1)	8(11.0)	6(9.4)

a：主な中止理由

b：4 番目の未熟児（被験者 [redacted]）は 14 日間中に死亡したが、主な中止理由は医師による中止（肺出血による）であった。

c：4 番目の未熟児（被験者 [redacted]）は 14 日間中に死亡したが、中止とみなさなかった。

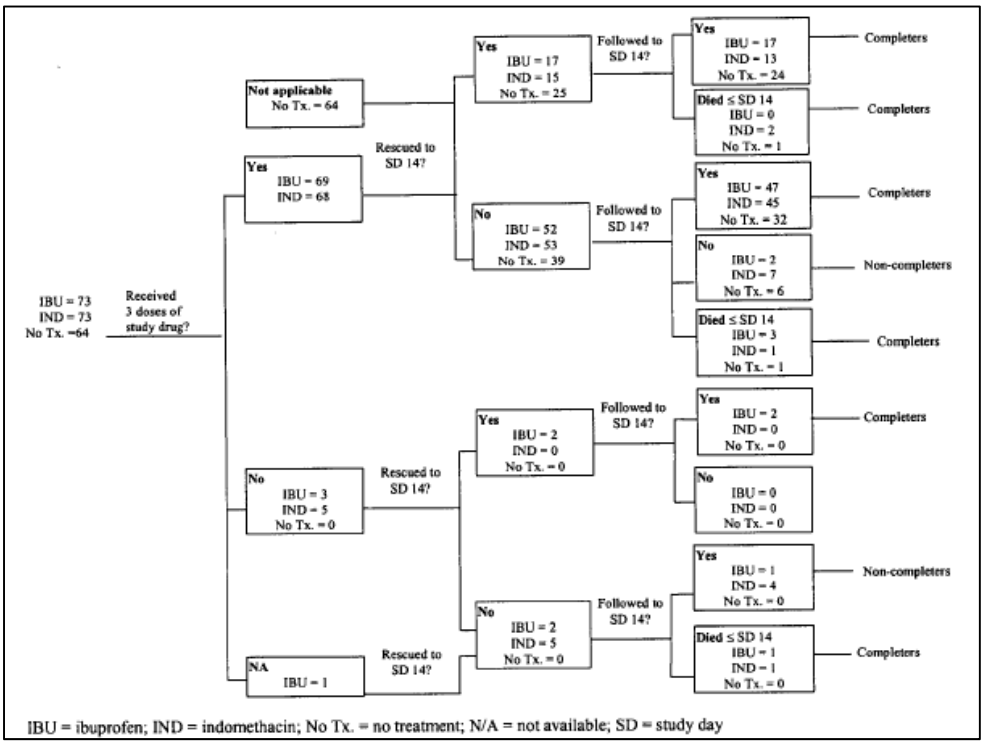
CTD5.3.5.1-2 Table 3 を改変

次に、完了例の内訳を図 2.7.6.8-1 に示した。完了例は「1 a)試験薬を 3 回すべて投与された、又は 1 b)無作為化後、14 日間中に救済された又は死亡した、及び 2)死亡例を除き、14 日間観察された被験者」と定義した。

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完了例はそれぞれ 70 例、62 例及び 58 例であった。

中止した患者（表 2.7.6.8-3）は、「3 回投与されなかった患者（イブプロフェン D,L-リシン群：3 例、インドメタシン群：5 例、無治療群：0 例）」もしくは「3 回すべて投与された又は無治療で、死亡（イブプロフェン D,L-リシン群：3 例、インドメタシン群：2 例、無治療群：2 例）又は完了しなかった患者（イブプロフェン D,L-リシン群：2 例、インドメタシン群：7 例、無治療群：6 例）」であった。

図 2.7.6.8-1　完了例の内訳



［CTD5.3.5.1-2 Figure 2 から引用］

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

外国人未熟児 PDA 患者における人口統計学的及び他の基準値の特性の要約統計量を表 2.7.6.8-4 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人口統計学的及び他の基準値の特性は類似していた。

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出生時体重、在胎期間、性別、1 分アプガースコア、5 分アプガースコア、母体年齢及び母体のステロイドの使用に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.8-4　外国人未熟児 PDA 患者における人口統計学的及び他の基準値の特性の要約統計量

項目	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)
出生時体重(g)			(n=63)
平均値(標準偏差)	1256.9(388.0)	1226.4(389.2)	1268.6(378.2)
在胎期間(週)	(n=72)		
<27[n(%)]	14(19.4)	15(20.5)	10(15.6)
27-28[n(%)]	20(27.8)	21(28.8)	21(32.8)
29-30[n(%)]	19(26.4)	23(31.5)	13(20.3)
31-32[n(%)]	9(12.5)	9(12.3)	13(20.3)
>32[n(%)]	10(13.9)	5(6.8)	7(10.9)
平均値(標準偏差)	29.1(2.4)	29.0(2.2)	29.2(2.1)
性別[n(%)]			
男性	41(56.2)	31(42.5)	37(57.8)
女性	32(43.8)	42(57.5)	27(42.2)
1 分アプガースコア	(n=68)	(n=67)	(n=57)
平均値(標準偏差)	5.4(2.5)	5.4(2.3)	5.2(2.6)
5 分アプガースコア	(n=64)	(n=63)	(n=51)
平均値(標準偏差)	7.5(2.0)	7.7(1.2)	7.5(1.7)
母体年齢(歳)	(n=70)	(n=66)	(n=59)
平均値(標準偏差)	27.8(5.1)	27.1(5.3)	27.9(5.2)
出生前のステロイド投与[n(%)]			
あり	34(46.6)	38(52.1)	27(42.2)
なし	38(52.1)	30(41.1)	36(56.3)
利用できず	1(1.4)	5(6.8)	1(1.6)
母親のインドメタシンの使用[n(%)]			
あり	11(15.1)	10(13.7)	10(15.6)
なし	62(84.9)	63(86.3)	54(84.4)
多胎出産[n(%)]			
あり	24(32.9)	25(34.2)	23(35.9)
なし	49(67.1)	48(65.8)	41(64.1)
分娩の種類[n(%)]			
経膣	30(41.1)	33(45.2)	23(35.9)
帝王切開	43(58.9)	40(54.8)	41(64.1)

CTD5.3.5.1-2 Table 5 を改変

3) 用量

外国人未熟児 PDA 患者における用量の要約統計量を表 2.7.6.8-5 に示した。

初回、2 回目及び 3 回目のイブプロフェンの用量（以下、平均値±標準偏差）はそれぞれ 12.4±3.9、6.4±2.2 及び 6.4±1.9 mg、インドメタシンの用量はいずれも 0.3±0.1 mg であった。

表 2.7.6.8-5　外国人未熟児 PDA 患者における用量の要約統計量

投与群		用量(mg)		
		初回	2 回目	3 回目
イブプロフェン D,L-リシン	平均値	12.4	6.4	6.4
	標準偏差	3.9	2.2	1.9
	例数	73	70	70
インドメタシン	平均値	0.3	0.3	0.3
	標準偏差	0.1	0.1	0.1
	例数	73	73	68

CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 19 を改変

4) 有効性

(1) 有効性主要評価項目

外国人未熟児 PDA 患者における救済治療を必要とした症例の割合を表 2.7.6.8-6 に示した。

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%）に比し有意ではなかったが、無治療群（50.0%）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 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合（26.0%）はインドメタシン群（20.5%）に比し有意ではなかったが、無治療群（39.1%）に比し有意に低値であった。

表 2.7.6.8-6　外国人未熟児 PDA 患者における救済治療を必要とした症例の割合

項目		イブプロフェン D,L-リシン (N=73) n(%)	インドメタシン (N=73) n(%)	無治療 (N=64) n(%)	P 値	
					イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
試験開始後 14 日以内に救済、死亡又は脱落した症例(合計)		25(34.2)	24(32.9)	32(50.0)	>0.10	0.0131 0.0092 [a]
内訳	14 日以内に救済治療を必要とした症例	19(26.0)	15(20.5)	25(39.1)	>0.10	0.0151 0.0067 [a]
	死亡した症例 (死亡前に救済治療なし)	4(5.5)	2(2.7)	1(1.6)		
	脱落した症例 （脱落前に救済治療なし）	2(2.7)	7(9.6)	6(9.4)		

a：治療群、施設、出生時体重(0-750 g、751-1000 g、> 1000 g)、在胎期間(<28 週、≥28 週)、性別、HFOV の有無、体重減少の最大値、母親のインドメタシン治療歴の有無を要因とするロジスティック回帰分析

CTD5.3.5.1-2 Table 6 を改変

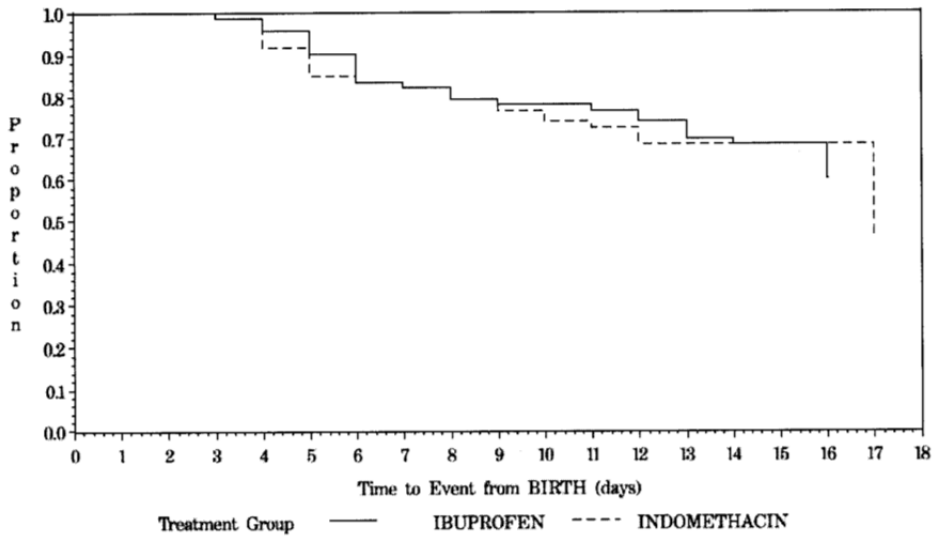
次に、外国人未熟児 PDA 患者における 14 日以内に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移を図 2.7.6.8-2 及び図 2.7.6.8-3 に示した。

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 14 日間中に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合に有意な差は認められなかったが、イブプロフェン D,L-リシン群における 14 日間中に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合は無治療群に比し有意に高値であった。

イブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン群における 14 日間中に救済治療を受けなかった症例の割合に有意な差は認められなかったが、イブプロフェン D,L-リシン群における 14 日間中に救済治療を受けなかった症例の割合は無治療群に比し有意に高値であった（CTD5.3.5.1-2 Appendix Figure 3 及び Figure 4）。

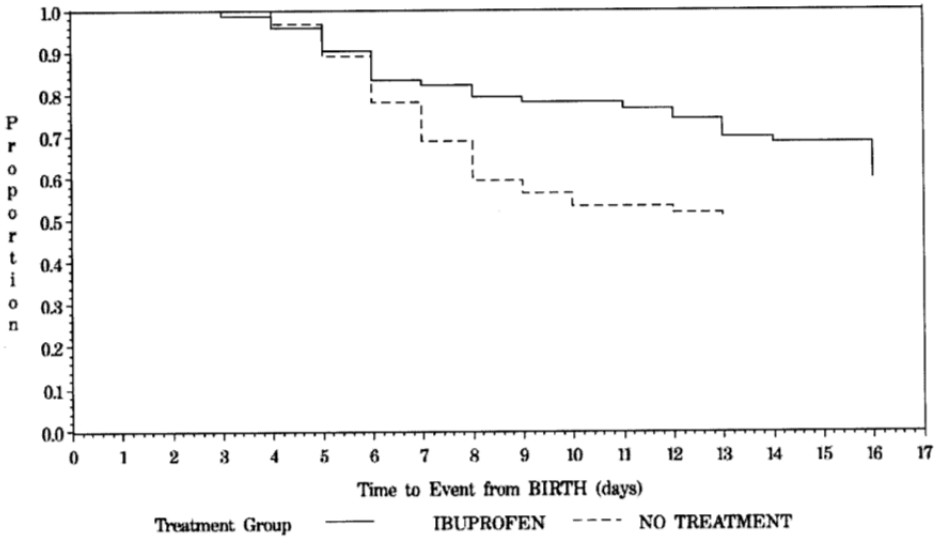
イブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン群、イブプロフェン D,L-リシン群及び無治療群における修正在胎期間 36 週時点までの救済又は死亡しなかった症例の割合に有意な差は認められなった（CTD5.3.5.1-2 Appendix Figure 5 及び Figure 6）。

図 2.7.6.8-2　外国人未熟児 PDA 患者における 14 日以内に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移（イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン）



Note: Median Study Day 1 age is approximately two days. Curves ending at proportion > 0 show the remaining percentage of infants censored.
Log-rank p-value is not significant.
［CTD5.3.5.1-2 Figure 3 から引用］

図 2.7.6.8-3　外国人未熟児 PDA 患者における 14 日以内に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移（イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療）



Note: Median Study Day 1 age is approximately two days. Curves ending at proportion > 0 show the remaining percentage of infants censored.
Log-rank p-value is 0.0259.

［CTD5.3.5.1-2 Figure 4 から引用］

(2) 有効性関連評価項目

救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における初回救済治療開始時年齢の要約統計量表 2.7.6.8-7 に示した。

イブプロフェン D,L-リシン群における救済治療を必要とした患者の初回救済治療開始時年齢はインドメタシン群に比し有意に高値であったが、無治療群との間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.8-7　救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における初回救済治療開始時年齢の要約統計量

初回救済治療開始時年齢(日)	イブプロフェン D,L-リシン (N=19)	インドメタシン (N=15)	無治療 (N=25)	P 値 [a]	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
平均値(標準偏差)	8.3(3.9)	5.6(2.0)	6.4(1.4)	0.0235	>0.10

a：Wilcoxon 順位和検定
CTD5.3.5.1-2 Table 7 を改変

救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における救済治療に至った症状を有する症例の割合を表 2.7.6.8-8 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救済治療に至った症状を有する症例の割合に有意な差は認められなかった。

救済治療に至った最も頻度の高い症状はいずれの群においても「新生児科医による血行動態学的に重大な動脈管」で、次いで「拍動」及び「収縮期心雑音」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。

表 2.7.6.8-8　救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における救済治療に至った症状を有する症例の割合

項目	イブプロフェン D,L-リシン (N=19) n(%)	インドメタシン (N=15) n(%)	無治療 (N=25) n(%)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
拍動	7(36.8)	4(26.7)	5(20.0)	>0.10	0.0992
前胸部高心拍出量	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	検定せず	検定せず
肺浮腫	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	>0.10	検定せず [a]
心陰影増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	検定せず	検定せず
収縮期心雑音	7(36.8)	3(20.0)	6(24.0)	>0.10	>0.10
新生児科医による血行動態学的に重大な動脈管	14(73.7)	14(93.3)	22(88.0)	>0.10	>0.10

a：Singular covariance matrix のため計算せず。

CTD5.3.5.1-2 Table 8 を改変

救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における救済治療別症例の割合を表 2.7.6.8-9 に示した。

イブプロフェン D,L-リシン群におけるインドメタシン又はイブプロフェンによる救済治療を受けた症例の割合は無治療群に比し有意に低値であったが、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。

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外科的結紮術を受けた症例の割合に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.8-9　救済治療を必要とした外国人未熟児 PDA 患者における救済治療別症例の割合

救済治療の種類	イブプロフェン D,L-リシン [a] (N=20) n(%)	インドメタシン [a] (N=16) n(%)	無治療 (N=25) n(%)	P 値 [b]	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
インドメタシン又はイブプロフェン	14(70.0)	12(75.0)	25(100.0)	>0.10	0.0051
外科的結紮術	10(50.0)	9(56.3)	5(20.0)	>0.10	>0.10

a：14 日目以後に救済した 2 例の被験者（インドメタシン群の被験者 [redacted]、イブプロフェン D,L-リシン群の被験者 [redacted]）を含む。

b：CMH 検定

CTD5.3.5.1-2 Table 9 を改変

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 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。

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 1 回目投与後 12 時間までの SaO_2（以下、平均値）はそれぞれ 91.3～93.3%及び 91.7～93.1%、1 回目投与後 12 時間までの FiO_2（以下、平均値）はそれぞれ 35.0～38.1%及び 33.4～34.9%であった。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。

(3) 統計解析上の論点

治療群、出生時体重（0-750 g、751-100 g、>1000 g）、在胎期間（<28 週、≥28 週）、性別、HFOV 使用の有無、体重減少の最大値、施設、及び母体のインドメタシンの事前投与の有無を共変量とし、有効性主要評価項目に対する確認分析を行った。共変量による調整後の結論は不変であった。

(4) 有効性の結論

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れなかった。

5) 安全性

(1) 有害事象

a) 生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）［プロトコルで設定した収集期間］に発現した有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した非重篤で重要な有害事象の要約を表 2.7.6.8-10 に、有害事象（非重篤で重要な有害事象及び重篤な有害事象の合算）の要約を表 2.7.6.8-11 に、壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血の発現率を表 2.7.6.8-12 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例数（発現率）はそれぞれ 52 例（71.2%）、50 例（68.5%）及び 57 例（89.1%）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有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 60 例（82.2%）、59 例（80.8%）及び 57 例（89.1%）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、並びに壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧及び脳室内出血の発現率に有意な差は認められなかった。

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程度別非重篤で重要な有害事象発現例数は、軽度ではそれぞれ 39 例、35 例及び 50 例、中等度ではそれぞれ 12 例、12 例及び 6 例、重度では 1 例、3 例及び 1 例で、因果関係別非重篤で重要な有害事象発現例数は、「関連の可能性あり」ではそれぞれ 1 例、5 例及び 0 例、「おそらく関連なし」ではそれぞれ 11 例、14 例及び 5 例、「関連なし」ではそれぞれ 40 例、31 例及び 52 例であった（CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 1001）。

非重篤で重要な有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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いずれかが≥10%）は、「胃腸障害（11.0% vs 17.8% vs 15.6%）」「肝胆道系障害（21.9% vs 17.8% vs 48.4%）」「感染症および寄生虫症（8.2% vs 13.7% vs 9.4%）」「代謝および栄養障害（12.3% vs 16.4% vs 9.4%）」「妊娠、産褥および周産期の状態（8.2% vs 8.2% vs 23.4%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（15.1% vs 9.6% vs 15.6%）」であった。

有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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いずれかが≥10%）は、「胃腸障害（13.7% vs 23.3% vs 18.8%）」「感染症および寄生虫症（35.6% vs 38.4% vs 29.7%）」「肝胆道系障害（21.9% vs 17.8% vs 48.4%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（23.3% vs 16.4% vs 23.4%）」「神経系障害（16.4% vs 11.0% vs 12.5%）」「代謝および栄養障害（13.7% vs 17.8% vs 9.4%）」「妊娠、産褥および周産期の状態（8.2% vs 11.0% vs 23.4%）」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及び有害事象はいずれも「新生児高ビリルビン血症」及び「新生児黄疸」であった。

表 2.7.6.8-10　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した非重篤で重要な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(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)
非重篤で重要な有害事象発現例数	52(71.2)	50(68.5)	57(89.1)
血液およびリンパ系障害	1(1.4)	1(1.4)	2(3.1)
新生児血小板減少症	0(0.0)	1(1.4)	2(3.1)
新生児貧血	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	6(8.2)	1(1.4)	4(6.3)
新生児徐脈	2(2.7)	1(1.4)	3(4.7)
心不全	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
心室拡張	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
心房血栓症	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児頻脈	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児心筋症	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	2(2.7)	2(2.7)	0(0.0)
動脈管開存症	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)
心室中隔欠損症	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
胎児循環遺残	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
内分泌障害	3(4.1)	3(4.1)	1(1.6)
甲状腺機能低下症	3(4.1)	2(2.7)	1(1.6)
下垂体機能低下症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
胃腸障害	8(11.0)	13(17.8)	10(15.6)
胃食道逆流性疾患	2(2.7)	2(2.7)	6(9.4)
新生児壊死性腸炎	0(0.0)	5(6.8)	2(3.1)
腹部膨満	3(4.1)	2(2.7)	1(1.6)
胃出血	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
鼡径ヘルニア	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
吐き戻し	0(0.0)	1(1.4)	1(1.6)
新生児下痢	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
吸収不良	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
排便回数減少	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
全身性炎症反応症候群	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
肝胆道系障害	16(21.9)	13(17.8)	31(48.4)
新生児高ビリルビン血症	15(20.5)	12(16.4)	31(48.4)
新生児胆汁うっ滞	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	6(8.2)	10(13.7)	6(9.4)
新生児カンジダ感染	3(4.1)	3(4.1)	1(1.6)
新生児敗血症	1(1.4)	2(2.7)	1(1.6)
眼感染	0(0.0)	0(0.0)	2(3.1)
新生児感染	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)
医療機器関連感染	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)

表 2.7.6.8-10　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(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)
新生児尿路感染症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
医療機器関連敗血症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
新生児肺炎	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
レンサ球菌感染	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
シュードモナス感染	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
ライノウイルス感染	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
水疱 [a]	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
臨床検査	5(6.8)	3(4.1)	6(9.4)
血中ブドウ糖増加	4(5.5)	3(4.1)	5(7.8)
血中カルシウム減少	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
血中カリウム増加	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	9(12.3)	12(16.4)	6(9.4)
新生児低血糖症	1(1.4)	6(8.2)	3(4.7)
高血糖	2(2.7)	3(4.1)	1(1.6)
低アルブミン血症	2(2.7)	2(2.7)	0(0.0)
選択的摂食障害 [b]	2(2.7)	0(0.0)	1(1.6)
新生児低ナトリウム血症	2(2.7)	0(0.0)	1(1.6)
低カルシウム血症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
低カリウム血症	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
強皮症	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
皮膚血管腫	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
神経系障害	1(1.4)	2(2.7)	1(1.6)
脳室周囲白質軟化症	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
ジスキネジア	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
新生児脳室内出血	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
妊娠、産褥および周産期の状態	6(8.2)	6(8.2)	15(23.4)
新生児黄疸	6(8.2)	6(8.2)	15(23.4)
腎および尿路障害	4(5.5)	4(5.5)	1(1.6)
腎不全	2(2.7)	1(1.4)	0(0.0)
多尿	0(0.0)	1(1.4)	1(1.6)
血尿	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
腎石灰沈着症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
新生児腎不全	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
膀胱尿管逆流	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.6.8-10　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11(15.1)	7(9.6)	10(15.6)
乳児無呼吸	5(6.8)	5(6.8)	6(9.4)
気胸	2(2.7)	1(1.4)	2(3.1)
新生児無気肺	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
気管支肺異形成症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
呼吸補助筋の動員	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児呼吸抑制	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児呼吸窮迫症候群	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
高粘稠性気管支分泌物	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児吸引	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	0(0.0)	2(3.1)
新生児発疹	0(0.0)	0(0.0)	2(3.1)
血管障害	4(5.5)	2(2.7)	5(7.8)
新生児低血圧	2(2.7)	2(2.7)	5(7.8)
新生児高血圧	2(2.7)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA/J Ver.19.0、n(%)で表示

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。

a：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「皮膚および皮下組織傷害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「傷害、中毒および処置合併症」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

b：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「精神障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「代謝および栄養障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 1002 を改変

表 2.7.6.8-11　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	60 (82.2)	59 (80.8)	57 (89.1)
胃腸障害	10 (13.7)	17 (23.3)	12 (18.8)
新生児壊死性腸炎	2 (2.7)	7 (9.6)	3 (4.7)
腹部膨満	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.6)
胃食道逆流性疾患	2 (2.7)	2 (2.7)	6 (9.4)
鼡径ヘルニア	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管穿孔	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐き戻し	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.6)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吸収不良	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
小腸穿孔	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
消化管運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児下痢	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児腸閉塞	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
排便回数減少	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿刺部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蘇生法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	26 (35.6)	28 (38.4)	19 (29.7)
新生児敗血症	17 (23.3)	12 (16.4)	16 (25.0)
新生児肺炎	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.6)
新生児カンジダ感染	4 (5.5)	6 (8.2)	1 (1.6)
新生児尿路感染症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児感染	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-11　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
ウレアプラズマ感染	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
医療機器関連敗血症	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ロタウイルス胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
カンジダ性おむつ皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
ライノウイルス感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭クラミジア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
院内感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
真菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸球菌感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	16 (21.9)	13 (17.8)	31 (48.4)
新生児高ビリルビン血症	15 (20.5)	12 (16.4)	31 (48.4)
新生児胆汁うっ滞	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼脂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
未熟児網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
くる病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨軟化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
強皮症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨溶解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-11　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
血液およびリンパ系障害	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (3.1)
新生児貧血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児血小板減少症	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.1)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	4 (5.5)	4 (5.5)	6 (9.4)
新生児低血圧	2 (2.7)	3 (4.1)	6 (9.4)
新生児高血圧	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (23.3)	12 (16.4)	15 (23.4)
乳児無呼吸	5 (6.8)	5 (6.8)	6 (9.4)
新生児呼吸窮迫症候群	4 (5.5)	1 (1.4)	2 (3.1)
気胸	4 (5.5)	3 (4.1)	5 (7.8)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児無気肺	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
肺出血	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺気腫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸抑制	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺異形成症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
呼吸補助筋の動員	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道性喘鳴	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
上気道分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児吸引	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低換気	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児頻呼吸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳び胸	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-11　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
医療機器関連合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
心臓障害	7 (9.6)	1 (1.4)	4 (6.3)
新生児徐脈	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (4.7)
新生児頻脈	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
上室性期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室拡張	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房血栓症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児心筋症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児不整脈	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	12 (16.4)	8 (11.0)	8 (12.5)
新生児脳室内出血	8 (11.0)	5 (6.8)	6 (9.4)
脳室周囲白質軟化症	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (3.1)
新生児痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水頭症	3 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.6)
脳室拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
筋緊張低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	4 (5.5)	4 (5.5)	2 (3.1)
腎不全	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
血尿	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児腎不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
多尿	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.6)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
腎石灰沈着症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
乏尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢水瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.6)
動脈管開存症	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
胎児循環遺残	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.6)
心房中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児副腎機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室中隔欠損症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-11　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
代謝および栄養障害	10 (13.7)	13 (17.8)	6 (9.4)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
高血糖	2 (2.7)	3 (4.1)	1 (1.6)
新生児低ナトリウム血症	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児低血糖症	1 (1.4)	6 (8.2)	3 (4.7)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	2 (2.7)	2 (2.7)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択的摂食障害	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.6)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食物不耐性	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低クロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	3 (4.1)	3 (4.1)	1 (1.6)
甲状腺機能低下症	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.6)
副腎機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	6 (8.2)	8 (11.0)	15 (23.4)
新生児黄疸	6 (8.2)	6 (8.2)	15 (23.4)
新生児多臓器不全	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
胎便異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚脆弱性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
皮膚血管腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-11　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
臨床検査	5 (6.8)	4 (5.5)	6 (9.4)
血中ブドウ糖増加	4 (5.5)	3 (4.1)	5 (7.8)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液培養陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液ガス異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリフォスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-12　外国人未熟児 PDA 患者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

項目	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) %(n/N)	インドメタシン (N=73) %(n/N)	無治療 (N=64) %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
NEC [a]	14.5(10/69)	15.9(11/69)	8.2(5/61)	>0.10	>0.10
NEC stage [a]				>0.10	>0.10
Pre-NEC	10.1(7/69)	13.0(9/69)	4.9(3/61)		
Definite NEC	2.9(2/69)	0.0(0/69)	1.6(1/61)		
Advanced NEC	1.4(1/69)	2.9(2/69)	1.6(1/61)		
肺出血	2.7(2/73)	4.2(3/72)	1.6(1/64)	>0.10	>0.10
肺高血圧症	2.7(2/73)	0.0(0/71)	3.1(2/64)	>0.10	>0.10
14 日目までの IVH	25.0(18/72)	25.8(17/66)	16.9(10/59)	>0.10	>0.10
14 日目までの IVH Grade 3-4	12.5(9/72)	7.6(5/66)	6.8(4/59)	>0.10 [b]	>0.10 [b]
IVH-すべての試験記録 [c]	27.4(20/73)	29.4(20/68)	21.3(13/61)	>0.10	>0.10
IVH Grade 3-4-すべての試験記録 [c]	12.3(9/73)	7.4(5/68)	6.6(4/61)	>0.10 [b]	>0.10 [b]

a：データは追跡時に収集した。
b：検定は最も悪い IVH Grade で行った。
c：生後 102 日を通してデータを利用した。
CTD5.3.5.1-2 Table 11 を改変

b) 初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象及び因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）をそれぞれ表 2.7.6.8-13 及び表 2.7.6.8-14 に、有害事象及び因果関係を否定できない有害事象の要約（再集計）をそれぞれ表 2.7.6.8-15 及び表 2.7.6.8-16 に示した。なお、「関連なし」以外の非重篤で重要な有害事象を「因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象」、「関連なし」以外の有害事象を「因果関係を否定できない有害事象」とした。

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例数（発現率）はそれぞれ 45 例（61.6%）、45 例（61.6%）及び 54 例（84.4%）であった。非重篤で重要な有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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いずれかが≥10%）は、「胃腸障害（5.5% vs 11.0% vs 9.4%）」「肝胆道系障害（20.5% vs 16.4% vs 48.4%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（15.1% vs 9.6% vs 14.1%）」「代謝および栄養障害（9.6% vs 16.4% vs 7.8%）」「妊娠、産褥および周産期の状態（8.2% vs 8.2% vs 23.4%）」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因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 7 例（9.6%）、14

例（19.2%）及び 2 例（3.1%）であった。因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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いずれかが≥10%）はなかった。

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有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 54 例（74.0%）、55 例（75.3%）及び 57 例（89.1%）であった。有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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いずれかが≥10%）は、「胃腸障害（6.8% vs 13.7% vs 12.5%）」「感染症および寄生虫症（24.7% vs 24.7% vs 20.3%）」「肝胆道系障害（20.5% vs 16.4% vs 48.4%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（21.9% vs 15.1% vs 21.9%）」「神経系障害（13.7% vs 8.2% vs 9.4%）」「代謝および栄養障害（9.6% vs 17.8% vs 7.8%）」「妊娠、産褥および周産期の状態（8.2% vs 11.0% vs 23.4%）」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有害事象は「新生児高ビリルビン血症」及び「新生児黄疸」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因果関係を否定できない有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 13 例（17.8%）、24 例（32.9%）及び 6 例（9.4%）であった。因果関係を否定できない有害事象のうち、頻度の高い SOC 別有害事象（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いずれかが≥10%）は「感染症および寄生虫症（1.4% vs 12.3% vs 3.1%）」であった。

表 2.7.6.8-13　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	45 (61.6)	45 (61.6)	54 (84.4)
胃腸障害	4 (5.5)	8 (11.0)	6 (9.4)
腹部膨満	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (2.7)	3 (4.7)
新生児壊死性腸炎	0 (0.0)	4 (5.5)	2 (3.1)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吸収不良	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐き戻し	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	3 (4.1)	5 (6.8)	3 (4.7)
新生児敗血症	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.6)
新生児肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児カンジダ感染	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児尿路感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
咽頭クラミジア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-13　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	15 (20.5)	12 (16.4)	31 (48.4)
新生児高ビリルビン血症	15 (20.5)	12 (16.4)	31 (48.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
強皮症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨溶解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.1)
新生児貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児血小板減少症	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (3.1)
凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	3 (4.1)	2 (2.7)	5 (7.8)
新生児低血圧	2 (2.7)	2 (2.7)	5 (7.8)
血管痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児高血圧	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (15.1)	7 (9.6)	9 (14.1)
乳児無呼吸	5 (6.8)	5 (6.8)	6 (9.4)
新生児呼吸窮迫症候群	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (3.1)
新生児呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺気腫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸抑制	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児無気肺	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸補助筋の動員	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児吸引	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
医療機器関連合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-13　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
心臓障害	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児徐脈	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室拡張	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房血栓症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児脳室内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
脳室拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (4.1)	3 (4.1)	0 (0.0)
腎不全	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児腎不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血尿	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
乏尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室中隔欠損症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胎児循環遺残	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈管開存症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	7 (9.6)	12 (16.4)	5 (7.8)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	2 (2.7)	3 (4.1)	1 (1.6)
新生児低血糖症	1 (1.4)	6 (8.2)	3 (4.7)
新生児低ナトリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
選択的摂食障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択的摂食障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.6)
甲状腺機能低下症	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.6)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-13　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
妊娠、産褥および周産期の状態	6 (8.2)	6 (8.2)	15 (23.4)
新生児黄疸	6 (8.2)	6 (8.2)	15 (23.4)
胎便異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
皮膚脆弱性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	5 (6.8)	3 (4.1)	5 (7.8)
血中ブドウ糖増加	4 (5.5)	3 (4.1)	4 (6.3)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液ガス異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-14　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	7 (9.6)	14 (19.2)	2 (3.1)
胃腸障害	1 (1.4)	6 (8.2)	1 (1.6)
新生児壊死性腸炎	0 (0.0)	4 (5.5)	1 (1.6)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児血小板減少症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児低血圧	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
乳児無呼吸	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺気腫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児脳室内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-14　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない非重篤で重要な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
腎および尿路障害	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.6)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児低ナトリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択的摂食障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	54 (74.0)	55 (75.3)	57 (89.1)
胃腸障害	5 (6.8)	10 (13.7)	8 (12.5)
新生児壊死性腸炎	2 (2.7)	5 (6.8)	3 (4.7)
腹部膨満	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (2.7)	3 (4.7)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
腸管穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吸収不良	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
小腸穿孔	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
消化管運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐き戻し	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
裂肛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿刺部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
注射部位虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蘇生法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
感染症および寄生虫症	18 (24.7)	18 (24.7)	13 (20.3)
新生児敗血症	12 (16.4)	10 (13.7)	12 (18.8)
新生児肺炎	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児カンジダ感染	2 (2.7)	3 (4.1)	1 (1.6)
新生児感染	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膿炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウレアプラズマ感染	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
咽頭クラミジア感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
院内感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
真菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	15 (20.5)	12 (16.4)	31 (48.4)
新生児高ビリルビン血症	15 (20.5)	12 (16.4)	31 (48.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
強皮症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨溶解	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.1)
新生児貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児血小板減少症	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (3.1)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝血異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
血管障害	3 (4.1)	3 (4.1)	6 (9.4)
新生児低血圧	2 (2.7)	2 (2.7)	6 (9.4)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児高血圧	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
血管痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (21.9)	11 (15.1)	14 (21.9)
乳児無呼吸	5 (6.8)	5 (6.8)	6 (9.4)
新生児呼吸窮迫症候群	4 (5.5)	1 (1.4)	2 (3.1)
気胸	3 (4.1)	3 (4.1)	5 (7.8)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺出血	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺気腫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児呼吸抑制	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児無気肺	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸補助筋の動員	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児吸引	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低換気	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳び胸	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
医療機器関連合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
心臓障害	3 (4.1)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児徐脈	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室拡張	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房血栓症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児不整脈	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	10 (13.7)	6 (8.2)	6 (9.4)
新生児脳室内出血	7 (9.6)	4 (5.5)	6 (9.4)
水頭症	3 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.6)
脳室拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳室周囲白質軟化症	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (4.1)	3 (4.1)	1 (1.6)
腎不全	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児腎不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血尿	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
多尿	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
乏尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	3 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.6)
胎児循環遺残	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.6)
心室中隔欠損症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈管開存症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	7 (9.6)	13 (17.8)	5 (7.8)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
高血糖	2 (2.7)	3 (4.1)	1 (1.6)
新生児低血糖症	1 (1.4)	6 (8.2)	3 (4.7)
新生児低ナトリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択的摂食障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.6)
甲状腺機能低下症	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.6)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
副腎機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	6 (8.2)	8 (11.0)	15 (23.4)
新生児黄疸	6 (8.2)	6 (8.2)	15 (23.4)
新生児多臓器不全	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
胎便異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
皮膚脆弱性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	5 (6.8)	4 (5.5)	5 (7.8)
血中ブドウ糖増加	4 (5.5)	3 (4.1)	4 (6.3)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
17-ヒドロキシプロゲステロン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液ガス異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液培養陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-15　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-16　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	13 (17.8)	24 (32.9)	6 (9.4)
胃腸障害	3 (4.1)	8 (11.0)	2 (3.1)
新生児壊死性腸炎	2 (2.7)	5 (6.8)	1 (1.6)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃出血	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸管穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
機能性胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
小腸穿孔	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	9 (12.3)	2 (3.1)
新生児敗血症	0 (0.0)	6 (8.2)	2 (3.1)
新生児肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウレアプラズマ感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児尿路感染症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児血小板減少症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児低血圧	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.8)	2 (2.7)	0 (0.0)
新生児呼吸窮迫症候群	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
乳児無呼吸	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
肺出血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺気腫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高粘稠性気管支分泌物	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-16　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	5 (6.8)	4 (5.5)	1 (1.6)
新生児脳室内出血	4 (5.5)	3 (4.1)	1 (1.6)
ジスキネジア	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
水頭症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
腎不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
多尿	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
代謝および栄養障害	1 (1.4)	2 (2.7)	1 (1.6)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
新生児低ナトリウム血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低血糖症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択的摂食障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

(a) 死亡

i) 生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）［プロトコルで設定した収集期間］の有害事象発現例における死亡

外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）の有害事象発現例における死亡例一覧に表 2.7.6.8-17 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死亡例は、試験期間中ではそれぞれ 4 例、4 例及び 2 例、試験期間以降ではそれぞれ 3 例、2 例及び 2 例であった。なお、無治療群の 1 例（#[redacted]）は重篤な有害事象報告期間以後に死亡し、重篤な有害事象報告期間中に死亡に至った重篤な有害事象はなかった。インドメタシン群の 1 例（#[redacted]）は 1 回目投与後 201 日目に死亡したため、当該患者は死亡の解析対象に含まれなかった。

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死亡時年齢（以下、平均値）はそれぞれ 20.0、14.3 及び 30.5 日であった（CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 22）。

死亡に至った最も多い有害事象は「新生児脳室内出血」であった。「関連の可能性のあり」の有害事象は、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それぞれ「新生児脳室内出血（2 例）」であったが、無治療群ではなかった。

表 2.7.6.8-17　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）の有害事象発現例における死亡例一覧

被験者番号/性別	基本語(PT) [a]	発現までの日数/死亡までの時間 [b]	程度	死因	発現時年齢(日)	在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェン D,L-リシン							
[redacted] [c]/男性	ウレアプラズマ感染	13/66	重度	敗血症、壊死性腸炎	[redacted]	28	Probably Not
[redacted] [c]/男性	胎児循環遺残	8/11	重度	肺高血圧症、気胸、低血圧、心不全	[redacted]	27	Not Related
[redacted] [c]/女性	新生児脳室内出血	1/2	重度	心肺機能不全、IVH Grade III	[redacted]	26	Possible
[redacted] [c]/男性	新生児敗血症	13/18	中等度	敗血症、髄膜炎、痙攣を伴う神経減弱	[redacted]	26	Not Related
[redacted] [c]/女性	新生児敗血症	8/21	重度	治療不可能な感染症	[redacted]	29	Not Related
[redacted] [c]/男性	新生児脳室内出血	2/5	重度	脳室内出血	[redacted]	26	Possible

表 2.7.6.8-17　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）の有害事象発現例における死亡例一覧（続き）

被験者番号/性別	基本語(PT) [a]	発現までの日数/死亡までの時間 [b]	程度	死因	発現時年齢(日)	在胎年齢(週)	因果関係
[redacted] [c]/男性	新生児脳室内出血	4/4	重度	IVH Grade IV ; 集中治療の中止	[redacted]	29	Not Related
インドメタシン							
[redacted] [c]/女性	新生児多臓器不全	3/17	重度	多臓器不全	[redacted]	26	Not Related
[redacted] [c]/女性	新生児敗血症	9/9	重度	敗血症	[redacted]	25	Probably Not
[redacted] [c]/女性	新生児脳室内出血	1/22	重度	脳室内出血、壊死性腸炎	[redacted]	26	Possible
[redacted] [c]/男性	新生児脳室内出血	1/13	重度	呼吸の悪化、脳室内出血;介入の中止	[redacted]	27	Possible
[redacted] [c]/女性	新生児多臓器不全	2/7	重度	多臓器不全	[redacted]	26	Not Related
[redacted] /男性	新生児脳室内出血	-1/2	重度	出血性梗塞を伴う IVH Grade II/III、既存の白質軟化症;集中治療の中止	[redacted]	28	Not Related
無治療							
[redacted] [c]/女性	胎児循環遺残	2/11	重度	心不全	[redacted]	28	Probably Not
[redacted] [c]/女性	新生児敗血症	5/8	重度	壊死性腸炎/腹膜炎	[redacted]	26	Not Related
[redacted] [c]/男性	新生児脳室内出血	3/41	重度	二次性出血、水頭症;集中治療の中止	[redacted]	29	Not Related
[redacted] /男性	収集できず	該当せず/62	該当せず	多臓器不全	該当せず	25	

a：死亡に至った有害事象
b：1 回目投与後又は無治療群への登録後の経過日数
c：初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡
MedDRA/J Ver.19.0、CTD 5.3.5.1-2 Table 12 を改変

ii) 初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧（再集計）を表 2.7.6.8-18 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死亡例はそれぞれ 7 例、5 例及び 3 例であった。

死亡に至った最も多い有害事象は「新生児脳室内出血」であった。「関連の可能性のあり」の有害事象は、イブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン

群ではそれぞれ「新生児脳室内出血（2 例）」であったが、無治療群ではなかった。

表 2.7.6.8-18　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までの有害事象発現例における死亡例一覧（再集計）

投与群	被験者識別コード	器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	発現日	程度/重篤度	転帰/転帰日	因果関係	死亡時年齢(日)
イブプロフェンD,L-リシン	[redacted]	感染症および寄生虫症/新生児敗血症	投与13 日後※	Moderate/SERIOUS	Death 投与 18 日後※	Not Related	[redacted]
	[redacted]	感染症および寄生虫症/新生児敗血症	投与8 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 21 日後※	Not Related	[redacted]
	[redacted]	胃腸障害/新生児壊死性腸炎	投与13 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 66 日後※	Probably Not	[redacted]
		感染症および寄生虫症/ウレアプラズマ感染	投与13 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 66 日後※	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	先天性、家族性および遺伝性障害/胎児循環遺残	投与8 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 11 日後※	Not Related	[redacted]
	[redacted]	神経系障害/新生児脳室内出血	投与2 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 5 日後※	Possible	[redacted]
	[redacted]	神経系障害/新生児脳室内出血	投与4 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 4 日後※	Not Related	[redacted]
	[redacted]	神経系障害/新生児脳室内出血	投与1 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 2 日後※	Possible	[redacted]
インドメタシン	[redacted]	妊娠、産褥および周産期の状態/新生児多臓器不全	投与3 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 17 日後※	Not Related	[redacted]
	[redacted]	妊娠、産褥および周産期の状態/新生児多臓器不全	投与2 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 7 日後※	Not Related	[redacted]
	[redacted]	感染症および寄生虫症/新生児敗血症	投与9 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 9 日後※	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	神経系障害/新生児脳室内出血	投与1 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 22 日後※	Possible	[redacted]
	[redacted]	神経系障害/新生児脳室内出血	投与1 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 13 日後※	Possible	[redacted]
無処置	[redacted]	神経系障害/新生児脳室内出血	投与2 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 40 日後※	Not Related	[redacted]
		神経系障害/水頭症	投与2 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 40 日後※	Not Related	[redacted]
	[redacted]	先天性、家族性および遺伝性障害/胎児循環遺残	投与1 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 10 日後※	Probably Not	[redacted]
	[redacted]	胃腸障害/新生児壊死性腸炎	投与4 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 7 日後※	Not Related	[redacted]
		感染症および寄生虫症/新生児敗血症	投与4 日後※	Severe/SERIOUS	Death 投与 7 日後※	Not Related	[redacted]

(b) その他の重篤な有害事象

i) 生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）［プロトコルで設定した収集期間］に発現した重篤な有害事象

※新薬承認情報提供時に置換えた

外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.8-19 に示した。なお、重篤な有害事象の集計に死亡を含めた。

試験期間中又は最終投与後 30 日以内（又は無治療群では生後 32 日目）に発現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重篤な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 36 例（49.3%）、30 例（41.1%）及び 22 例（34.4%）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例数（発現率）は、「関連の可能性あり」ではそれぞれ 6 例（16.7%）及び 7 例（23.3%）、「おそらく関連なし」ではそれぞれ 4 例（11.1%）及び 11 例（36.7%）、「関連なし」ではそれぞれ 26 例（72.2%）及び 12 例（40.0%）であった。

頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）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のいずれの群においても、「新生児敗血症（21.9% vs 15.1% vs 23.4%）」及び「新生児脳室内出血（11.0% vs 6.8% vs 7.8%）」であった。

表 2.7.6.8-19　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(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)
重篤な有害事象発現例数	36(49.3)	30(41.1)	22(34.4)
血液およびリンパ系障害	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児血小板減少症	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児不整脈	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
胎児循環遺残	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
胃腸障害	3(4.1)	4(5.5)	2(3.1)
新生児壊死性腸炎	2(2.7)	2(2.7)	1(1.6)
十二指腸穿孔	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
腸管穿孔	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児腸閉塞	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
小腸穿孔	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
全身性炎症反応症候群	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)

表 2.7.6.8-19　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(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)
感染症および寄生虫症	22(30.1)	21(28.8)	16(25.0)
新生児敗血症	16(21.9)	11(15.1)	15(23.4)
新生児肺炎	2(2.7)	2(2.7)	1(1.6)
新生児カンジダ感染	1(1.4)	3(4.1)	0(0.0)
医療機器関連敗血症	2(2.7)	0(0.0)	0(0.0)
ウレアプラズマ感染	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
医療機器関連感染	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
ロタウイルス胃腸炎	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
院内感染	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
レンサ球菌性肺炎	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
上気道感染	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
真菌性尿路感染	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
ブドウ球菌感染	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
腸球菌感染	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
新生児感染	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
熱傷	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
臨床検査	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
血中カリウム増加	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
代謝および栄養障害	1(1.4)	1(1.4)	0(0.0)
代謝性アシドーシス	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
食物不耐性	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	11(15.1)	6(8.2)	8(12.5)
新生児脳室内出血	8(11.0)	5(6.8)	5(7.8)
水頭症	3(4.1)	0(0.0)	2(3.1)
脳室周囲白質軟化症	1(1.4)	1(1.4)	2(3.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)
新生児多臓器不全[a]	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)
腎および尿路障害	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
高血圧性腎症	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(11.0)	5(6.8)	5(7.8)
気胸	2(2.7)	2(2.7)	3(4.7)
新生児呼吸窮迫症候群	3(4.1)	1(1.4)	2(3.1)
肺出血	1(1.4)	0(0.0)	1(1.6)
新生児仮死	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)
肺水腫	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
上気道性喘鳴	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)
乳び胸	1(1.4)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.6.8-19　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(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)
血管障害	0(0.0)	2(2.7)	1(1.6)
新生児低血圧	0(0.0)	1(1.4)	1(1.6)
新生児高血圧	0(0.0)	1(1.4)	0(0.0)

MedDRA/J Ver.19.0、n(%)で表示

a：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「妊娠、産褥および周産期の状態」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 1004 を改変

次に、外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.8-20 に示した。なお、重篤な有害事象の集計に死亡を含めた。

「関連の可能性あり」の重篤な有害事象は、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」、無治療群では「新生児敗血症」「新生児脳室内出血」及び「十二指腸穿孔」であった。「おそらく関連あり」の重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.6.8-20　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェンD,L-リシン	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	13	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.3	Not Related
		医療機器関連敗血症	27	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.3	Not Related
	[redacted] /Male	新生児敗血症	32	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	28.0	Not Related
	[redacted] /Male	水頭症[c]	7	Moderate	Recovered/Resolved w/Sequelae	[redacted]	30.1	Not Related
	[redacted] /Male	新生児カンジダ感染[c]	1	Mild	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
		新生児敗血症[c]	13	Moderate	Death	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	8	Severe	Death	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted] /Female	新生児敗血症	15	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]		Not Related
	[redacted] /Female	新生児脳室内出血[c]	0	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	26.0	Not Related
		新生児感染[c]	4	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
		腸球菌感染	15	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted] /Male	ウレアプラズマ感染[c]	13	Severe	Death	[redacted]	28.0	Probably Not
		新生児壊死性腸炎[c]	13	Severe	Death	[redacted]	28.0	Probably Not
		新生児呼吸窮迫症候群[c]	13	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	28.0	Probably Not
	[redacted] /Male	新生児脳室内出血	-1	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	29.0	Not Related
		新生児敗血症[c]	9	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted] /Male	新生児敗血症[c]	3	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted] /Male	乳び胸[c]	11	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	29.9	Not Related
	[redacted] /Male	新生児血小板減少症[c]	0	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.4	Not Related
		新生児敗血症[c]	7	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	27.4	Not Related
		胎児循環遺残[c]	8	Severe	Death	[redacted]	27.4	Not Related
	[redacted] /Female	新生児敗血症	15	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.7	Not Related

表 2.7.6.8-20　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェンD,L-リシン	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	2	Severe	Death	[redacted]	26.0	Possible
	[redacted]/Female	気胸[c]	0	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Female	水頭症[c]	10	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	30.0	Possible
	[redacted]/Male	新生児仮死[c]	7	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	29.6	Probably Not
		新生児脳室内出血[c]	7	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	29.6	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児肺炎[c]	9	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	33.7	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	11	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted]/Female	医療機器関連敗血症	25	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.0	Not Related
	[redacted]/Female	腸管穿孔	21	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	25.1	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	6	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.9	Not Related
	[redacted]/Male	新生児呼吸窮迫症候群[c]	0	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	29.3	Not Related
		新生児不整脈[c]	1	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	29.3	Not Related
		熱傷[c]	2	Mild	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	29.3	Not Related
		新生児脳室内出血[c]	4	Severe	Death	[redacted]	29.3	Not Related
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	0	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	28.0	Not Related
		水頭症[c]	0	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	28.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	5	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Not Related
		新生児呼吸窮迫症候群[c]	12	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	26.9	Not Related
		新生児敗血症	29	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Not Related
		新生児肺炎	29	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症	24	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	32.3	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	1	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	33.6	Not Related

表 2.7.6.8-20　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
イブプロフェンD,L-リシン	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	9	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	27.6	Not Related
		気胸	18	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.6	Probably Not
		新生児敗血症	26	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	27.6	Probably Not
	[redacted]/Male	脳室周囲白質軟化症[c]	4	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	30.0	Not Related
	[redacted]/Female	院内感染[c]	1	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	31.6	Not Related
	[redacted]/Male	新生児壊死性腸炎[c]	4	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.3	Possible
	[redacted]/Male	レンサ球菌性肺炎[c]	11	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.0	Not Related
	[redacted]/Female	食物不耐性	27	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.0	Possible
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	9	Severe	Unknown	[redacted]	32.0	Possible
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	1	Severe	Death	[redacted]	26.3	Possible
		肺出血[c]	1	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	26.3	Possible
	[redacted]/Female	新生児敗血症	14	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.7	Probably Not
インドメタシン	[redacted]/Male	肺水腫[c]	9	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	30.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児カンジダ感染[c]	7	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	26.6	Not Related
	[redacted]/Female	新生児高血圧[c]	4	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	29.0	Not Related
		新生児脳室内出血[c]	4	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted]/Female	全身性炎症反応症候群[c]	11	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Probably Not
		ブドウ球菌感染	33	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Probably Not
	[redacted]/Female	熱傷[c]	1	Mild	Recovering/Resolving	[redacted]	25.9	Not Related
		新生児カンジダ感染[c]	3	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	25.9	Not Related
		新生児多臓器不全[c]	3	Severe	Death	[redacted]	25.9	Not Related
		ウレアプラズマ感染[c]	8	Moderate	Recovering/Resolving	[redacted]	25.9	Not Related

表 2.7.6.8-20　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
インドメタシン	[redacted] /Female	新生児低血圧	-1	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	26.0	Not Related
		代謝性アシドーシス[c]	0	Mild	Recovering/Resolving	[redacted]	26.0	Not Related
		血中カリウム増加[c]	1	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
		新生児多臓器不全[c]	2	Severe	Death	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	3	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	30.9	Not Related
	[redacted] /Male	新生児敗血症	14	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	30.0	Not Related
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	9	Severe	Death	[redacted]	25.0	Probably Not
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	11	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	31.0	Possible
	[redacted] /Male	新生児壊死性腸炎[c]	8	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	25.3	Possible
		新生児カンジダ感染	14	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	25.3	Possible
	[redacted] /Male	ブドウ球菌性敗血症[c]	9	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	28.7	Probably Not
	[redacted] /Male	新生児肺炎	14	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.7	Probably Not
	[redacted] /Male	新生児敗血症[c]	8	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted] /Female	気胸[c]	7	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.1	Not Related
		小腸穿孔[c]	10	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.1	Possible
	[redacted] /Female	新生児脳室内出血[c]	1	Severe	Death	[redacted]	26.3	Possible
		新生児壊死性腸炎	16	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	26.3	Probably Not
	[redacted] /Male	新生児脳室内出血	-1	Severe	Death	[redacted]	28.1	Not Related
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	10	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	29.4	Probably Not
		新生児敗血症	21	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	29.4	Probably Not
	[redacted] /Male	脳室周囲白質軟化症[c]	5	Moderate	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	30.1	Not Related
		新生児敗血症[c]	6	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	30.1	Probably Not
		上気道性喘鳴	32	Mild	Unknown	[redacted]	30.1	Not Related

表 2.7.6.8-20　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
インドメタシン	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	2	Severe	Recovered/Resolved w/Sequelae	[redacted]	33.6	Possible
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	10	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.1	Not Related
		新生児敗血症	23	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.1	Not Related
	[redacted]/Female	新生児敗血症[c]	7	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	28.4	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	8	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.6	Probably Not
	[redacted]/Female	上気道感染[c]	10	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	29.4	Not Related
	[redacted]/Male	新生児呼吸窮迫症候群[c]	8	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Probably Not
		真菌性尿路感染[c]	8	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.9	Probably Not
	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	1	Severe	Death	[redacted]	27.3	Possible
	[redacted]/Female	新生児腸閉塞	24	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.0	Possible
	[redacted]/Female	新生児敗血症	15	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	28.0	Probably Not
	[redacted]/Female	ロタウイルス胃腸炎	23	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted]/Female	気胸[c]	3	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.0	Not Related
		新生児肺炎	30	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	27.0	Probably Not
無治療	[redacted]/Male	新生児脳室内出血[c]	5	Severe	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	27.4	Possible
		十二指腸穿孔[c]	6	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	27.4	Possible
	[redacted]/Male	水頭症		Severe	Recovered/Resolved w/Sequelae		29.0	Not Related
		新生児敗血症[c]	10	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	29.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症	21	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	24.9	Not Related
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	2	Severe	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	31.0	Not Related
	[redacted]/Male	気胸[c]	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	30.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症	16	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	25.0	Possible
	[redacted]/Male	新生児敗血症[c]	8	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	25.3	Not Related

表 2.7.6.8-20　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
無治療	[redacted] /Male	新生児低血圧[c]	0	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	31.0	Not Related
		新生児敗血症[c]	9	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	31.0	Not Related
		高血圧性腎症[c]	12	Severe	Recovered/Resolved w/Sequelae	[redacted]	31.0	Not Related
	[redacted] /Female	肺出血[c]	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	30.6	Not Related
	[redacted] /Female	気胸[c]	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	29.6	Not Related
		新生児呼吸窮迫症候群[c]	1	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	29.6	Not Related
	[redacted] /Male	新生児敗血症	16	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.0	Not Related
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	13	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	28.1	Not Related
	[redacted] /Female	新生児呼吸窮迫症候群[c]	1	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.7	Not Related
		新生児敗血症[c]	7	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	26.7	Not Related
		新生児敗血症	28	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.7	Not Related
	[redacted] /Male	新生児脳室内出血[c]	2	Severe	Death	[redacted]	28.7	Not Related
		水頭症[c]	2	Severe	Death	[redacted]	28.7	Not Related
		新生児肺炎	24	Moderate	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	28.7	Not Related
	[redacted] /Female	新生児脳室内出血[c]	2	Moderate	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	28.7	Not Related
	[redacted] /Female	気胸[c]	1	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	32.1	Not Related
		新生児敗血症[c]	12	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	32.1	Probably Not
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	9	Moderate	Recovered/Resolved	[redacted]	29.1	Not Related
		脳室周囲白質軟化症	14	Moderate	Resulted in Severe or Permanent Disability	[redacted]	29.1	Not Related
	[redacted] /Male	新生児敗血症[c]	5	Severe	Recovered/Resolved	[redacted]	26.1	Not Related
		医療機器関連感染	25	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	26.1	Not Related
		脳室周囲白質軟化症	28	Mild	Unknown	[redacted]	26.1	Probably Not
	[redacted] /Female	新生児敗血症[c]	11	Severe	Unknown	[redacted]	26.0	Probably Not

表 2.7.6.8-20　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)	因果関係
無治療	[redacted]/Female	胎児循環遺残[c]	1	Severe	Death	[redacted]	28.0	Probably Not
		新生児敗血症[c]	7	Severe	Recovering/Resolving	[redacted]	28.0	Not Related
	[redacted]/Female	新生児脳室内出血[c]	2	Mild	Not Recovered/Not Resolved	[redacted]	26.0	Not Related
		新生児壊死性腸炎[c]	4	Severe	Death	[redacted]	26.0	Not Related
		新生児敗血症[c]	4	Severe	Death	[redacted]	26.0	Not Related
	[redacted]/Male	新生児敗血症	14	Mild	Recovered/Resolved	[redacted]	28.0	Probably Not

a：1回目投与後又は無治療群への登録後の経過日数
b：死亡に至った事象；しかし、1回目投与後201日目に死亡したため、当該被験者は死亡例の解析から除外。
c：初回投与日から14日目までに発現した重篤な有害事象
CTD 5.3.5.1-2 Table 14を改変

ii) 初回投与日から 14 日目までに発現した重篤な有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した重篤な有害事象及び因果関係を否定できない重篤な有害事象の要約（再集計）をそれぞれ表 2.7.6.8-21 及び表 2.7.6.8-22 に示した。なお、重篤な有害事象の集計に死亡を含め、「関連なし」以外の重篤な有害事象を「因果関係を否定できない重篤な有害事象」とした。

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重篤な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 28 例（38.4%）,24 例（32.9%）及び 18 例（28.1%）であった。重篤な有害事象のうち、頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）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のいずれの群においても、「新生児敗血症（15.1% vs 12.3% vs 17.2%）」及び「新生児脳室内出血（9.6% vs 5.5% vs 7.8%）」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因果関係を否定できない重篤な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 7 例（9.6%）、14 例（19.2%）及び 4 例（6.3%）であった。因果関係を否定できない重篤な有害事象のうち、頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）は、イブプロフェン D,L-リシン群では「新生児脳室内出血（5.5%）」、インドメタシン群では「新生児敗血症（8.2%）」であったが、無治療群ではなかった。

表 2.7.6.8-21　外国人未熟児 PDA 患者におけ初回投与日から 14 日目までに発現したる重篤な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	28 (38.4)	24 (32.9)	18 (28.1)
胃腸障害	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (3.1)
新生児壊死性腸炎	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.6)
腸管穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
小腸穿孔	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
穿刺部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蘇生法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	16 (21.9)	14 (19.2)	11 (17.2)
新生児敗血症	11 (15.1)	9 (12.3)	11 (17.2)
新生児カンジダ感染	1 (1.4)	2 (2.7)	0 (0.0)
ウレアプラズマ感染	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
レンサ球菌性肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
院内感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
真菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児血小板減少症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.6)
新生児低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児高血圧	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (9.6)	4 (5.5)	5 (7.8)
気胸	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (4.7)
新生児呼吸窮迫症候群	3 (4.1)	1 (1.4)	2 (3.1)
肺出血	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児低換気	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳び胸	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-21　外国人未熟児 PDA 患者におけ初回投与日から 14 日目までに発現したる重篤な有害事象の要約（再集計）（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
熱傷	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
心臓障害	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児不整脈	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	10 (13.7)	5 (6.8)	5 (7.8)
新生児脳室内出血	7 (9.6)	4 (5.5)	5 (7.8)
水頭症	3 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.6)
脳室周囲白質軟化症	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
高血圧性腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
胎児循環遺残	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.6)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
新生児多臓器不全a	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血液培養陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.8-22　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した因果関係を否定できない重篤な有害事象の要約（再集計）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) 例数 (%)	インドメタシン (N=73) 例数 (%)	無治療 (N=64) 例数 (%)
全ての有害事象	7 (9.6)	14 (19.2)	4 (6.3)
胃腸障害	2 (2.7)	2 (2.7)	1 (1.6)
新生児壊死性腸炎	2 (2.7)	1 (1.4)	0 (0.0)
腸管穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
小腸穿孔	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	8 (11.0)	2 (3.1)
新生児敗血症	0 (0.0)	6 (8.2)	2 (3.1)
ウレアプラズマ感染	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
真菌性尿路感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.1)	1 (1.4)	0 (0.0)
新生児呼吸窮迫症候群	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
肺出血	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児仮死	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	5 (6.8)	3 (4.1)	1 (1.6)
新生児脳室内出血	4 (5.5)	3 (4.1)	1 (1.6)
水頭症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
胎児循環遺残	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)

(c) 他の重要な有害事象

i) 生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）［プロトコルで設定した収集期間］に発現した中止に至った有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.8-23 に示した。

中止に至った有害事象はインドメタシン群で 3 例、その内訳は「新生児腎不全」「血小板数減少」及び「血小板減少症」がそれぞれ 1 例であった。

症例#[redacted] は 1 回目投与後 1 日目にクレアチニン高値（1.5 mg/dL）を示し、症例#[redacted] は 1 回目投与後 1 日目に血小板数 57,600/mm^3 を伴う血小板減少症を発現した。因果関係は、前者では「関連なし」、後者では「関連の可能性あり」であった。

また、症例#[redacted] は 1 回目投与前に血小板数減少（56,000/mm^3）を発症してい

た。当該事象は有害事象ではないが、本事象により投与を中止した。

表 2.7.6.8-23　外国人未熟児 PDA 患者における生後 2 日目から最終投与後 30 日目まで（無治療群の場合は生後 32 日目まで）に発現した中止に至った有害事象一覧

被験者番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰/期間	発現時年齢(日)	在胎年齢(週)
インドメタシン						
[redacted]/女性	新生児腎不全	1	重度	4 日間	[redacted]	25
[redacted][e]/男性	血小板数減少[b]	0	重度	未回復[c]	[redacted]	28
[redacted]/女性	血小板減少症[d]	1	中等度	1 日間	[redacted]	28

a：1 回目投与後の経過日数
b：重篤な有害事象
c：当該未熟児は 1 回目投与後 2 日目に死亡
d：治験薬との因果関係が関連の可能性あり
e：初回投与日から 14 日目までの期間以外の中止に至った有害事象
MedDRA/J Ver.19.0、CTD5.3.5.1-2 Table 15 を改変

ii) 初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象

外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象一覧（再集計）を表 2.7.6.8-24 に示した。

中止に至った有害事象はインドメタシン群で 2 例、その内訳は「新生児血小板減少症」及び「新生児腎不全」がそれぞれ 1 例であった。因果関係は、前者では「関連の可能性あり」、後者では「関連なし」であった。

表 2.7.6.8-24　外国人未熟児 PDA 患者における初回投与日から 14 日目までに発現した中止に至った有害事象一覧（再集計）

投与群	被験者識別コード	器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	発現日	程度/重篤度	転帰/転帰日	因果関係
インドメタシン	[redacted]	血液およびリンパ系障害/新生児血小板減少症	19[redacted]	Moderate/NONSERIOUS		Possible
	[redacted]	腎および尿路障害/新生児腎不全	19[redacted]	Severe/NONSERIOUS		Not Related

b) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象に関する詳細な叙述は、CTD5.3.5.1-2 14.3_3.1、14.3_3.2 及び 14.3_3.3 に記載した。

(3) 臨床検査

a) 腎機能検査

外国人未熟児 PDA 患者における生後 5 日間の累積尿量の要約統計量を表 2.7.6.8-25 に、尿量及び水分摂取量の推移をそれぞれ図 2.7.6.8-4 及び図 2.7.6.8-5 に、BUN 及びクレアチニンの推移をそれぞれ図 2.7.6.8-6 及び図 2.7.6.8-7 に、腎機能検査の異常値の

割合を表 2.7.6.8-26 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生後 5 日間の累積尿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。

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ナトリウム、塩素及びカリウムの平均値に有意な差が認められたが、臨床的意義はなかった。重炭酸では、臨床的に重要又は有意な差はなかった（CTD5.3.5.1-2 Table 18、Appendix 16.1_9）。

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 BUN、クレアチニン、ナトリウム、塩素、カリウム及び重炭酸の異常値の割合に有意な差は認められなかった。イブプロフェン D,L-リシン群における重炭酸の異常値の割合は無治療群に比し有意に高値であったが、BUN、クレアチニン、ナトリウム、塩素及びカリウムの異常値の割合に有意な差は認められなかった。

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% ; CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 17）。無治療群における乏尿の発現は確認されなかった。

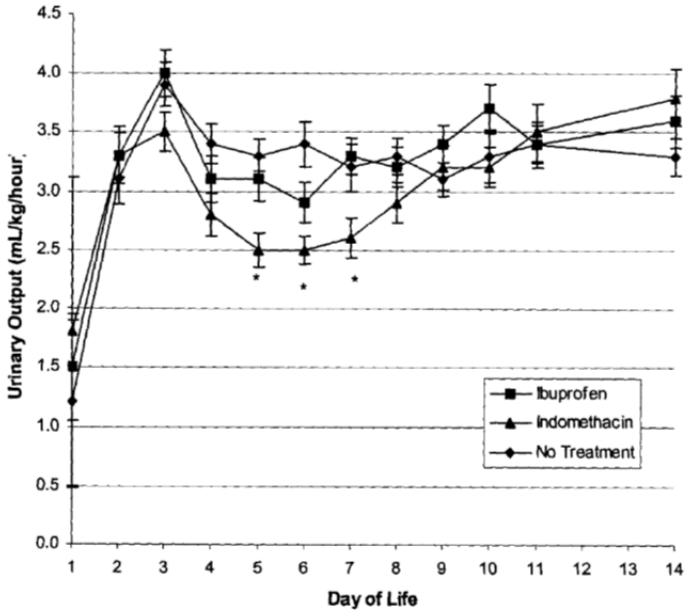
臨床的に重要な異常として、中止に至った臨床検査に関連する有害事象がインドメタシン群で 3 例報告され、そのうち 1 例はクレアチニン高値（1.5 mg/dL）を伴う「新生児腎不全」による中止例であった。因果関係は「関連なし」であった。

表 2.7.6.8-25　外国人未熟児 PDA 患者における生後 5 日間の累積尿量の要約統計量

生後 5 日間の累積尿量 (mL)	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)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
平均値±標準偏差	411.9±166.8	364.6±139.5	452.4±157.6	>0.10	>0.10

CTD5.3.5.1-2 Table 16 を改変

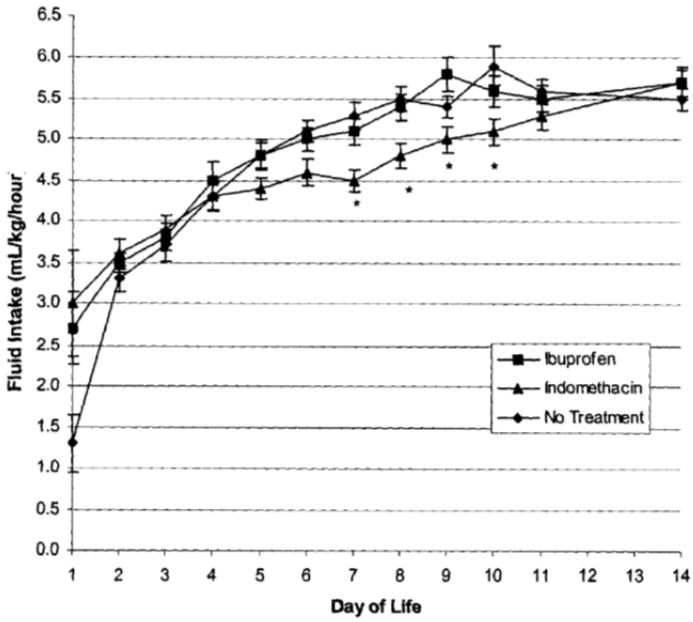
図 2.7.6.8-4　外国人未熟児 PDA 患者における尿量の推移



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

［CTD5.3.5.1-2 Figure 5 から引用］

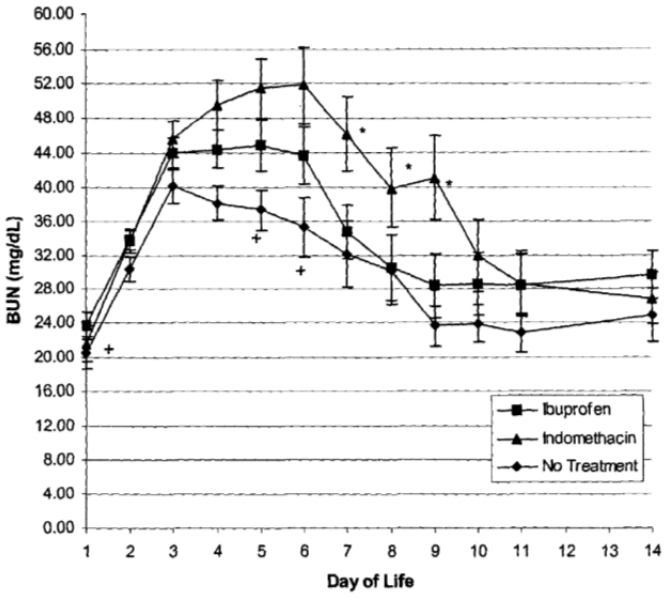
図 2.7.6.8-5　外国人未熟児 PDA 患者における水分摂取量の推移



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

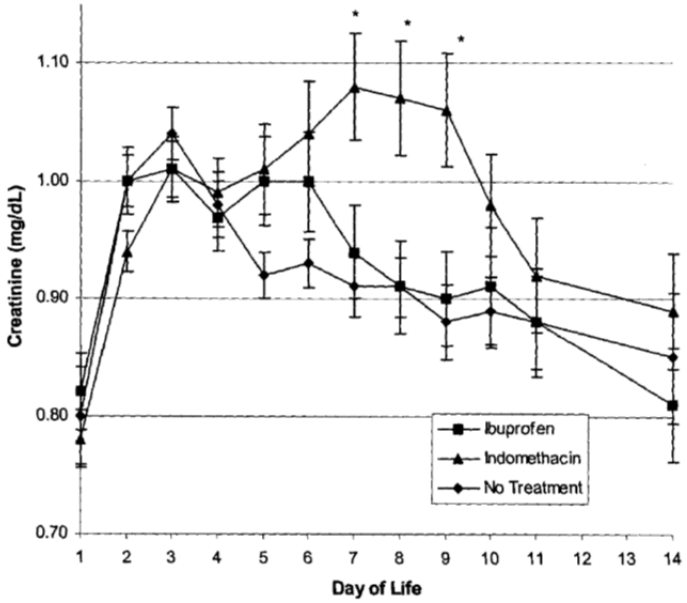
［CTD5.3.5.1-2 Figure 6 から引用］

図 2.7.6.8-6　外国人未熟児 PDA 患者における BUN 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 2.7.6.8-7　外国人未熟児 PDA 患者における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.

［CTD5.3.5.1-2 Figure 8 から引用］

表 2.7.6.8-26　外国人未熟児 PDA 患者における腎機能検査の異常値の割合

項目	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) %(n/N)	インドメタシン (N=73) %(n/N)	無治療 (N=64) %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
BUN(mg/dL)	95.8(69/72)	98.6(70/71)	90.6(58/64)	>0.10	>0.10
クレアチニン(mg/dL)	97.3(71/73)	100.0(72/72)	100.0(63/63)	>0.10	>0.10
ナトリウム(mmol/L)	86.3(63/73)	80.6(58/72)	87.5(56/64)	>0.10	>0.10
塩素(mmol/L)	61.1(44/72)	50.0(35/70)	51.6(32/62)	>0.10	>0.10
カリウム(mmol/L)	97.3(71/73)	100.0(71/71)	98.4(63/64)	>0.10	>0.10
重炭酸(mmol/L)	51.2(22/43)	39.5(17/43)	26.8(11/41)	>0.10	0.0220

CTD5.3.5.1-2 Table 17 を改変

b) 血液学的検査

外国人未熟児 PDA 患者における血液学的検査の要約統計量を CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 11 に、血液学的検査の異常値の割合を表 2.7.6.8-27 に示した。

イブプロフェン D,L-リシン群における 1 日目のヘマトクリット及びヘモグロビンの平均値は無治療群に比し有意に低値で、1 及び 4 日目の白血球数の平均値はインドメタシン群に比し有意に低値であった。血小板数の平均値に有意な差は認められなかった（CTD5.3.5.1-2 Appendix 16.1_9）。

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ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数の異常値の割合に有意な差は認められなかった。

臨床的に重要な異常として、中止に至った臨床検査に関連する有害事象がインドメタシン群で 3 例報告され、そのうち 2 例は血液学的検査に関する中止例であった。1 例は血小板数 57,600/mm^3 を伴う「血小板減少症」による中止例で、因果関係は「関連の可能性あり」であった。なお、残りの 1 例は投与前から発症していた血小板数減少による中止例であった。

表 2.7.6.8-27　外国人未熟児 PDA 患者における血液学的検査の異常値の割合

項目	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) %(n/N)	インドメタシン (N=73) %(n/N)	無治療 (N=64) %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
ヘマトクリット(%)	47.9(35/73)	45.1(32/71)	52.4(33/63)	>0.10	>0.10
ヘモグロビン(g/dL)	45.2(33/73)	45.1(32/71)	61.9(39/63)	>0.10	0.0568
血小板数(k/mm^3)	19.2(14/73)	23.6(17/72)	15.9(10/63)	>0.10	>0.10
白血球数(k/mm^3)	47.9(35/73)	35.2(25/71)	65.1(41/63)	>0.10	0.0634

CTD5.3.5.1-2 Table 18 を改変

c) 肝機能検査及びビリルビン

外国人未熟児 PDA 患者における肝機能検査及びビリルビンの要約統計量を CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 8 及び Table 9 に、肝機能検査及びビリルビンの異常値の割合を表 2.7.6.8-28 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 ALT、AST 及び γ-GTP 値はほとんどの測定時点で症例数がわずかであったため、意義のある比較はできなかった。症例数が十分であった 1～3 日目の値はいずれも有意ではなかった。

イブプロフェン D,L-リシン群における 11 日目の総ビリルビンの平均値は無治療群に比し有意に低値であったが、臨床的に意義ある傾向はなかった（CTD5.3.5.1-2 Appendix 16.1_9）。

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 AST、ALT、γ-GTP、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認められなかった。

表 2.7.6.8-28　外国人未熟児 PDA 患者における肝機能検査及びビリルビンの異常値の割合

項目	イブプロフェン D,L-リシン (N=73) %(n/N)	インドメタシン (N=73) %(n/N)	無治療 (N=64) %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
AST(U/L)	58.6(34/58)	49.1(28/57)	43.1(22/51)	>0.10	>0.10
ALT(U/L)	3.4(2/58)	1.8(1/57)	4.1(2/49)	>0.10	>0.10
γ-GTP(U/L)	63.0(29/46)	45.7(21/46)	62.2(23/37)	>0.10	>0.10
総ビリルビン(mg/dL)	100.0(71/71)	100.0(71/71)	96.8(60/62)	該当せず	>0.10
直接ビリルビン(mg/dL)	70.6(48/68)	75.4(49/65)	74.1(40/54)	>0.10	>0.10

CTD5.3.5.1-2 Table 19 及び Table 20 を改変

(4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

a) バイタルサイン

外国人未熟児 PDA 患者における収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧、脈拍数、呼吸数及び体重の要約統計量を CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 16 に、生後 7 日間における体重減少の最大値の要約統計量を表 2.7.6.8-29 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。また、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。

表 2.7.6.8-29　外国人未熟児 PDA 患者における生後 7 日間の体重減少の最大値の要約統計量

体重減少の最大値(g)	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)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
平均値±標準偏差	106.5±76.8	92.5±77.2	(n=63) 138.5±81.2	>0.10	0.0184

CTD5.3.5.1-2 Table 21 を改変

b) 呼吸機能

外国人未熟児 PDA 患者における酸素補給を受けた未熟児の割合を表 2.7.6.8-30 に、挿管された未熟児の割合を表 2.7.6.8-31 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酸素補給を受けた未熟児の割合に有意な差は認められなかったが、イブプロフェン D,L-リシン群における 1 及び 4 日目の酸素補給を受けた未熟児の割合は無治療群に比し有意に低値であった。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挿管された未熟児の割合に有意な差は認められなかった。

更に、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呼吸補助の最高レベルに有意な差は認められなかった。

イブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン群における人工呼吸装置からの FiO_2 の平均値、気道内圧の平均値に有意な差は認められなかったが、イブプロフェン D,L-リシン群における 1 日目の人工呼吸装置からの FiO_2 は無治療群に比し有意に低値（48.4% vs 80.6%）、4 日目の気道内圧の平均値は無治療群に比し有意に高値（9.8 cm H_2O vs 8.4 cm H_2O）であった（CTD5.3.5.1-2 Appendix Table 10、Appendix 16.1_9）。

CPAP については、各群における症例数が僅かであったため意義のある検定はできなかったが、症例数が十分にある測定時点では有意な差は認められず、臨床的に重要な傾向はなかった。鼻カニューレについても、臨床的に重要な傾向はなかった。

表 2.7.6.8-30　外国人未熟児 PDA 患者における酸素補給を受けた未熟児の割合

生後日数	イブプロフェン D,L-リシン %(n/N)	インドメタシン %(n/N)	無治療 %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
1 日目	94.5(69/73)	97.3(71/73)	100.0(61/61)	>0.10	0.0438
4 日目	93.2(68/73)	91.8(67/73)	100.0(64/64)	>0.10	0.0256
8 日目	79.2(57/72)	74.6(53/71)	67.2(43/64)	>0.10	>0.10
14 日目	65.7(46/70)	71.9(46/64)	70.2(40/57)	>0.10	>0.10
18 日目	69.2(45/65)	68.3(41/60)	74.1(40/54)	>0.10	>0.10

CTD5.3.5.1-2 Table 22 を改変

表 2.7.6.8-31　外国人未熟児 PDA 患者における挿管された未熟児の割合

生後日数	イブプロフェン D,L-リシン %(n/N)	インドメタシン %(n/N)	無治療 %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
1 日目	97.3(71/73)	94.5(69/73)	100.0(61/61)	>0.10	>0.10
4 日目	94.5(69/73)	91.8(67/73)	89.1(57/64)	>0.10	>0.10
8 日目	61.1(44/72)	52.1(37/71)	62.5(40/64)	>0.10	>0.10
14 日目	30.0(21/70)	40.6(26/64)	33.3(19/57)	>0.10	>0.10
18 日目	26.2(17/65)	30.0(18/60)	29.1(16/55)	>0.10	>0.10

CTD5.3.5.1-2 Table 23 を改変

c) 追跡評価項目

外国人未熟児 PDA 患者における追跡評価項目の要約統計量を表 2.7.6.8-32 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。

表 2.7.6.8-32　外国人未熟児 PDA 患者における追跡評価項目の要約統計量

項目	イブプロフェン D,L-リシン %(n/N)	インドメタシン %(n/N)	無治療 %(n/N)	P 値	
				イブプロフェン D,L-リシン vs インドメタシン	イブプロフェン D,L-リシン vs 無治療
未熟児網膜症	33.3(13/39)	22.2(10/45)	26.5(9/34)	>0.10	>0.10
未熟児網膜症の最高ステージ				>0.10	>0.10
なし	66.7(26/39)	77.8(35/45)	73.5(25/34)		
ステージ 1	20.5(8/39)	6.7(3/45)	17.6(6/34)		
ステージ 2	5.1(2/39)	8.9(4./45)	5.9(2/34)		
ステージ 3	7.7(3/39)	6.7(3/45)	0.0(0/34)		
不明	0.0(0/39)	0.0(0/45)	2.9(1/34)		
気管支肺異形成	64.7(44/68)	52.2(35/67)	66.1(37/56)	>0.10	>0.10
脳室周囲白質軟化症	3.1(2/65)	1.5(1/65)	7.0(4/57)	>0.10	>0.10
死亡 [a]	9.6(7/73)	8.2(6/73)	6.3(4/64)	>0.10	>0.10

a：14 日期間中及び 14 日期間後の両方の死亡を含む［追跡期間まで（修正在胎期間 36 週±7 日）］
CTD5.3.5.1-2 Table 24 を改変

(5) 安全性の結論

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。

2.7.6.9 日本人未熟児 PDA 患者を対象としたオープンラベル試験（SJP-0129/3-01）

.....5.3.5.2-1

日本人未熟児 PDA 患者を対象としたオープンラベル試験の概要を表 2.7.6.9-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示した。

表 2.7.6.9-1　試験の概要

項目	内容
試験の標題	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）
試験番号	SJP-0129/3-01
試験の目的	未熟児動脈管開存症を対象に、SJP-0129 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。
試験デザイン	多施設共同による非盲検、第 III 相試験
対象	心臓超音波検査で PDA を認め、下記の選択基準をすべて満たした日本人患者 ［選択基準］ 1) 出生時体重 500～1,500 g、在胎 32 週未満の患者 2) 出生後 72 時間までに治験薬の投与が可能な患者 3) 多子出産の場合には第一子（長男／長女）。ただし、第一子が選択基準を満たさないあるいは除外基準に抵触する場合には第二子も可能とした 4) 代諾者による文書同意が得られた患者 ［除外基準］ 1) 先天性の重症心奇形を合併していた患者 2) 高ビリルビン血症を合併していた患者 出生時体重 1,000 g 以上：総ビリルビン 12 mg/dL 以上 出生時体重 1,000 g 未満：総ビリルビン 10 mg/dL 以上 3) 投与前の尿量が 1 日換算で 0.6 mL/kg/hr 未満の患者 4) 出血傾向（穿刺部位からの出血）のあった患者 5) 凝固障害を合併していた患者 6) 脳室内出血（Papile grade II 以上）を合併していた患者 7) 血小板減少（10^5/mm^3 未満）が認められた患者 8) 壊死性腸炎の疑いのあった患者 9) 主要な先天性奇形及び/又は染色体異常のあった患者 10) 重度な先天性細菌感染が確認された患者 11) 母親が出産前 72 時間未満に NSAIDs を投与された患者 12) 出生後に NSAIDs の投与が行われた患者 13) ステロイドによる治療を必要とする合併症を併発していた患者 14) 高用量の昇圧剤を必要とする持続的なショック症状のあった患者 15) 生存期間が 48 時間未満と推測された患者 16) 他の治験に参加していた患者 17) その他、治験責任医師または治験分担医師が対象として不適当と判断した患者
試験薬	イブプロフェン L-リシン
用法・用量	1 回目 10 mg/kg、2 回目 5 mg/kg 及び 3 回目 5 mg/kg（それぞれ出生時体重に基づいて、小数点第二位まで）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を行った。投与に際しては適当な量の糖液あるいは生理食塩液にて希釈してもよいとした。なお、完全静脈栄養と同じ静脈ラインで投与する際は、糖液あるいは生理食塩水を治験薬の投与前後 15 分間かけて静脈内投与し治験薬を投与することとした。
投与回数	3 回

表 2.7.6.9-1　試験の概要（続き）

項目	内容
前治療法及び併用療法	他の NSAIDs の投与は、全身／局所を問わず禁止した。ただし、インドメタシンによる救済治療が必要と判断した場合、投与可能とした
症例数	20 例
評価項目／基準	［有効性主要評価項目］ 治験薬投与開始後 14 日以内に救済治療（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 ＜救済治療を実施する基準＞ 治験薬投与後の心臓超音波検査で PDA が認められ、かつ下記 5 項目のうち 3 項目以上に該当する場合、かつ治験責任医師又は治験分担医師が救済治療を必要と判断した場合。なお、これら 5 項目のうち 3 項目以上に該当しない場合でも、治験責任医師又は治験分担医師が救済治療を必要と判断した場合は救済治療の対象となる。 ・拍動 ・前胸部高心拍出量 ・肺浮腫 ・心陰影増加 ・収縮期心雑音 ［有効性副次評価項目］ · 治験薬投与開始後 14 日目における動脈管閉鎖率 · 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 · 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 · CVD スコア ［安全性評価項目］ ・有害事象（副作用を含む）の程度及び発現頻度 ・血圧、呼吸数及び体重 ・水分摂取量・尿量 ・血液学的検査及び血液生化学検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Na、K、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、血糖 ・尿検査：尿潜血、尿糖、尿蛋白 ・心臓超音波検査：PDA の有無（動脈管の最狭時の直径及び血流速度）、左房径/大動脈径比、左心室拡張期径、左肺動脈拡張期血流速度 ・消化器症状（腹部膨満、血便など） ・呼吸データ ・頭蓋内出血 ・肺出血 ・肺高血圧症 ［薬物動態評価項目］ ・イブプロフェンの血漿中濃度

表 2.7.6.9-1　試験の概要（続き）

項目	内容
統計解析法	［人口統計学的データ及び他の基準値の集計・解析］ 被験者に関する背景因子［性別、在胎週数、出生時体重、投与開始までの出生後時間（日齢）、並びに合併症］のうち、数値データは要約統計量を求め、カテゴリカルデータは割合を算出した。 ［有効性］ 1) 主要評価項目 (1) 治験薬投与開始後 14 日以内に救済治療（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 治験期間 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合を算出した。 2) 副次評価項目 (1) 治験薬投与開始後 14 日目における動脈管閉鎖率 治験薬投与開始後 14 日目の動脈管閉鎖率を算出した。 (2) 1 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 1 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を算出した。 (3) 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 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を算出した。 (4) CVD スコア 規定日の CVD スコアの要約統計量を算出した。 ［安全性］ 1) 有害事象 発現した有害事象及び副作用の発現率（発現例数／安全性解析対象例数）を算出した。また、有害事象及び副作用の発現率の 95%両側信頼区間を算出した。同様に、程度別等の有害事象及び副作用の発現率を算出した。 2) 血圧、呼吸数及び体重 規定日の血圧、呼吸数及び体重の要約統計量を算出した。 3) 水分摂取量・尿量 規定日の水分摂取量・尿量の要約統計量を算出した。 4) 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査） 規定日の臨床検査値の要約統計量又は割合を算出した。 5) 心臓超音波検査 規定日の動脈管開存症の有無（動脈管の最狭時直径及び血流速度）、左房径/大動脈径比、左心室拡張期径、左肺動脈拡張期血流速度の要約統計量を算出した。 6) 消化器症状（腹部膨満、血便など）、呼吸データ、頭蓋内出血、肺出血及び肺高血圧症 消化器症状（腹部膨満、血便など）、呼吸データ、頭蓋内出血、肺出血及び肺高血圧症の発現率又は要約統計量を算出した。 ［薬物動態］ 測定時点毎に血漿中薬物濃度のプロット図を作成するとともに、要約統計量を算出した。
治験実施医療機関	10 施設
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.9-2　試験スケジュール

	投与前スクリーニング	治験薬投与期[*1]			後観察期[*1]		
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 6	14 日目中止時[*5]
		0～24h	24～48h	48～72h	72～96h	120～144h	
同意取得	●						
選択・除外基準の確認	●						
背景因子の調査	●						
治験薬の投与[*2]		●	●	●			
診察	●	●	●	●	●	●	●
血圧・呼吸数・体重	●	●	●	●	●	●	●
水分摂取量・尿量	●	●	●	●	●	●	●
血液学的検査及び血液生化学検査[*3]	●				●	●	●
腎機能検査（尿素窒素・クレアチニン）[*3]	●	●	●（可能な場合）	●	●	●	●
尿検査	●				●	●	●
心臓超音波検査	●	●	●	●	●	●	●
CVD スコア	●				●	●	●
消化器症状	●				●		●
呼吸データ(FiO_2/SpO_2)	●				●		●
頭部超音波検査(IVH の有無)	●				●		●
肺出血	●				●		●
肺高血圧症	●				●		●
救済治療		←	―	―	―	―	→
輸血記録		←	―	―	―	―	→
併用薬・併用療法		←	―	―	―	―	→
有害事象		←	―	―	―	―	→
血漿中濃度測定[*4]	○：1 回目投与終了後 1 時間±30 分 ○：2 回目投与直前 ○：3 回目投与直前 ○： 3 回目投与終了後 72 時間±1 時間						

●：実施した

○：同意が得られた症例で実施した

*1：Day1 から Day6 は、1 回目の治験薬投与開始時刻を基点に 24 時間毎とし、規定の検査・観察の許容範囲は±1 時間とした。14 日目は治験薬投与開始日を 1 日目として 14 日目とし、規定の検査・観察の許容範囲は+2 日とした。

*2：1 回目の投与開始時刻を基準に、投与 2 回目及び 3 回目の治験薬はそれぞれ 24 及び 48 時間後（±1 時間）に投与を開始した（24 時間間隔）。

*3：Day1～3 の採血は治験薬投与後に行った。ただし、スクリーニング時と治験期間の規定日における採血は可能な限り同時間帯とした。

*4：1 回目投与終了後 1 時間±30 分、2 回目投与直前、3 回目投与直前、及び 3 回目投与終了後 72 時間±1 時間）

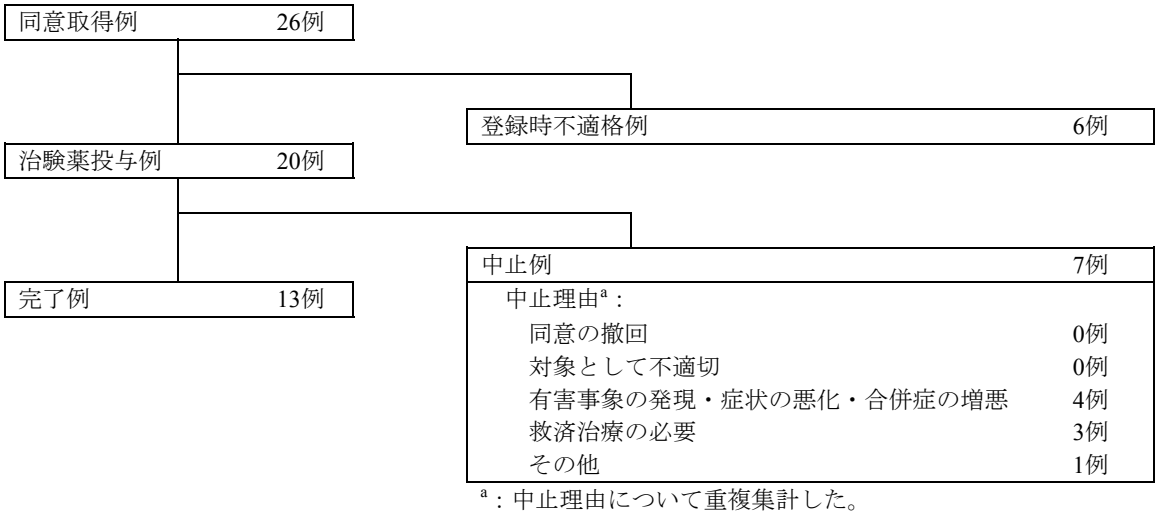
*5：救済治療が必要となった場合も含めた。なお、規定の検査・観察は救済治療前に実施した。

1) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.9-1 に示した。

本治験の同意取得例は 26 例で、そのうち登録時不適格例は 6 例であった。治験薬投与例は 20 例、完了例は 13 例、中止例は 7 例であった。中止理由の内訳は、「有害事象の発現・症状の悪化・合併症の増悪」が 4 例、「救済治療の必要」が 3 例、「その他」が 1 例であった。

図 2.7.6.9-1　症例の内訳



[a]：中止理由について重複集計した。

CTD5.3.5.2-1 図10-1から引用

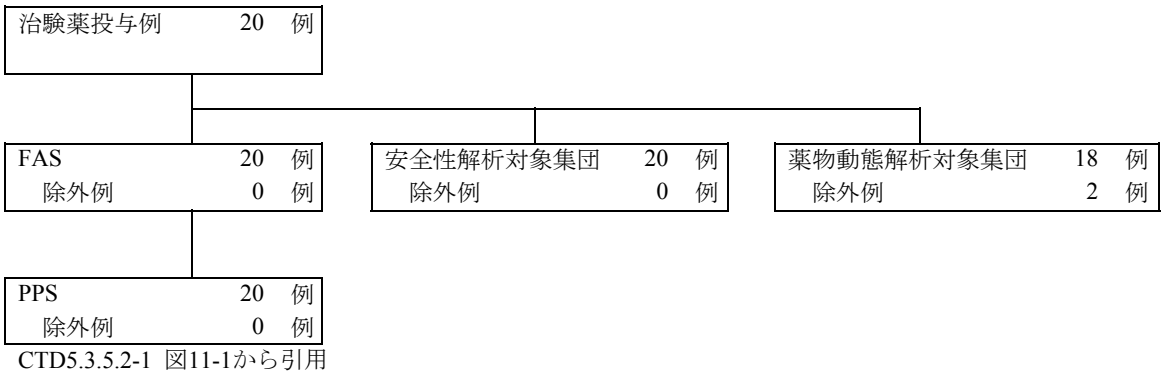
2) 解析対象集団の構成

日本人未熟児 PDA 患者における解析対象集団の構成を図 2.7.6.9-2 に示した。

FAS、PPS 及び安全性解析対象集団における採用例はいずれも 20 例、不採用例はいずれも 0 例であった。

薬物動態解析対象集団における採用例は 18 例、不採用例は 2 例であった。当該不採用例は、血漿中薬物濃度が測定されていないため、薬物動態解析対象集団から除外した。

図 2.7.6.9-2　日本人未熟児 PDA 患者における解析対象集団の構成



CTD5.3.5.2-1 図11-1から引用

3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

日本人未熟児 PDA 患者における人口統計学的及び他の基準値の特性の要約統計量を表 2.7.6.9-3 に示した。FAS、PPS 及び安全性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性の要約統計量は同データであった。

在胎週数（平均値±標準偏差）は 28.53±1.64 週、在胎週数のカテゴリー別症例数（割合）は「28 週未満」で 8 例（40.0%）、「28 週以上」で 12 例（60.0%）であった。

出生時体重（平均値±標準偏差）は 1053.0±224.9 g、出生時体重のカテゴリー別症例数（割合）は「1000 g 未満」で 11 例（55.0%）、「1000 g 以上」で 9 例（45.0%）であった。

投与開始までの出生後時間（平均値±標準偏差）は 1.23±0.46 日であった。

性別は、男性で 7 例（35.0%）、女性で 13 例（65.0%）であった。

合併症は、「無」で 4 例（20.0%）、「有」で 16 例（80.0%）であった。

CVD スコア（平均値±標準偏差）は 1.1±1.3、CVD スコアのカテゴリー別症例数（割合）は「3 点未満」で 17 例（85.0%）、「3 点以上」で 3 例（15.0%）であった。

表 2.7.6.9-3　人口統計学的及び他の基準値の特性の要約統計量

項目		N=20
在胎週数(週)	27週未満 27～28週 29週以上	3 (15.0%) 9 (45.0%) 8 (40.0%)
	28週未満 28週以上	8 (40.0%) 12 (60.0%)
	例数 平均値 ± 標準偏差	20 28.53 ± 1.64
出生時体重(g)	1000g未満 1000g以上	11 (55.0%) 9 (45.0%)
	例数 平均値 ± 標準偏差	20 1053.0 ± 224.9
投与開始まで の出生後時間(日齢)	例数 平均値 ± 標準偏差	20 1.23 ± 0.46
性別	男 女	7 (35.0%) 13 (65.0%)
合併症	無 有	4 (20.0%) 16 (80.0%)
CVDスコア (合計スコア)	3点未満 3点以上	17 (85.0%) 3 (15.0%)
	例数 平均値 ± 標準偏差	20 1.1 ± 1.3

CTD5.3.5.2-1 表11-2及び表12-2を改変

4) 用量

日本人未熟児 PDA 患者における用量の要約統計量（安全性解析対象集団）に表 2.7.6.9-4 に示した。

1 回目、2 回目及び 3 回目における治験薬の用量（以下、平均値±標準偏差）は、9.991±0.032 mg/kg、5.003±0.029 mg/kg 及び 5.001±0.029 mg/kg であった。

表 2.7.6.9-4　日本人未熟児 PDA 患者における用量の要約統計量

項目			安全性解析対象集団
治験薬の投与量 (mg/kg)	1回目	例数	20
		平均値	9.991
		標準偏差	0.032
	2回目	例数	17
		平均値	5.003
		標準偏差	0.029
	3回目	例数	16
		平均値	5.001
		標準偏差	0.029

CTD5.3.5.2-1 表12-3を改変

5) 有効性

(1) 有効性主要評価項目

日本人未熟児 PDA 患者における救済治療を必要とした症例の割合を表 2.7.6.9-5 に示した。FAS 及び PPS における救済治療を必要とした症例の割合の要約は同データであった。

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。

表 2.7.6.9-5　日本人未熟児 PDA 患者における救済治療を必要とした症例の割合

項目	N=20 例数 (%)
治験薬投与開始後 14 日以内に救済治療(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	3 (15.0)

CTD5.3.5.2-1 表11-3を改変

(2) 有効性副次評価項目

日本人未熟児 PDA 患者における動脈管閉鎖率を表 2.7.6.9-6 に示した。FAS 及び PPS における動脈管閉鎖率は同データであった。

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。

表 2.7.6.9-6　日本人未熟児 PDA 患者における動脈管閉鎖率

項目		N=20 例数/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)
各投与後の各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[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

次に、日本人未熟児 PDA 患者における CVD スコア（合計スコア）の要約統計量を表 2.7.6.9-7 に示した。FAS 及び PPS における CVD スコア（合計スコア）の要約統計量は同データであった。

CVD スコア（合計スコア）［以下、平均値±標準偏差］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、その合計スコアは治験薬投与後に減少した。

表 2.7.6.9-7　日本人未熟児 PDA 患者における CVD スコア（合計スコア）の要約統計量

項目			実測	変化量
CVDスコア (合計スコア)	スクリーニング	例数	20	-
		平均値	1.1	-
		標準偏差	1.3	-
	Day 4	例数	16	16
		平均値	0.4	-0.6
		標準偏差	0.7	1.0
	Day 6	例数	14	14
		平均値	0.4	-0.6
		標準偏差	0.8	1.0
	14日目	例数	13	13
		平均値	0.2	-0.7
		標準偏差	0.6	1.2
	14日目/中止時	例数	18	18
		平均値	0.3	-0.8
		標準偏差	0.7	1.2

CTD5.3.5.2-1 表11-5を改変

(3) その他の解析

日本人未熟児 PDA 患者における救済治療実施時の該当所見の要約統計量を表 2.7.6.9-8 に、救済治療の要約統計量を表 2.7.6.9-9 に示した。FAS 及び PPS における救済治療実施時の該当所見の要約統計量及び救済治療の要約統計量はいずれも同データであった。

救済治療実施例は 3 例で、いずれも救済治療実施時の該当所見 5 項目のうち 3 項目以上に該当せず、救済治療が必要と判断された症例であった。

該当所見別例数は、前胸部高心拍出量で 1 例（33.3%）、収縮期心雑音で 3 例（100.0%）であった。残りの該当所見に該当する症例はなかった。

救済治療は、インドメタシン投与で 3 例（100.0%）であった。結紮術・クリッピング術による救済治療実施例はなかった。

表 2.7.6.9-8　日本人未熟児 PDA 患者における救済治療実施時の該当所見の要約統計量

救済治療実施時の該当所見	救済治療実施例 (n=3) 例数 (%)
拍動	0 (0.0)
前胸部高心拍出量	1 (33.3)
肺浮腫	0 (0.0)
心陰影増加	0 (0.0)
収縮期心雑音	3 (100.0)
救済治療実施時の該当所見のうち3項目以上に該当	0 (0.0)
救済治療実施時の該当所見のうち3項目未満に該当	3 (100.0)

CTD5.3.5.2-1 表11-9を改変

表 2.7.6.9-9　日本人未熟児 PDA 患者における救済治療の要約統計量

救済治療	救済治療実施例 (n=3) 例数 (%)
インドメタシン投与	3 (100.0)
結紮術・クリッピング術	0 (0.0)

CTD5.3.5.2-1 表11-10を改変

次に、日本人未熟児 PDA 患者における動脈管開存症の有無の要約統計量を表 2.7.6.9-10 に示した。FAS 及び PPS における動脈管開存症の有無の要約統計量は同データであった。

動脈管開存症の「無」の割合は、スクリーニング時では 0.0%、Day 1 では 50.0%、Day 2 では 64.7%、Day 3 では 68.8%、Day 4 では 60.0%、Day 6 では 73.3%、14 日目では 92.3%、14 日目/中止時では 70.0%で、その割合は増加した。「有」の割合は、スクリーニング時では 100.0%、Day 1 では 50.0%、Day 2 では 35.3%、Day 3 では 31.3%、Day 4 では 40.0%、Day 6 では 26.7%、14 日目では 7.7%、14 日目/中止時では 30.0%で、その割合は減少した。

表 2.7.6.9-10　日本人未熟児 PDA 患者における動脈管開存症の有無の要約統計量

			N=20
			例数/n (%)
動脈管開存症	スクリーニング	無	0/20 (　0.0)
		有	20/20 (100.0)
	Day 1	無	10/20 (50.0)
		有	10/20 (50.0)
	Day 2	無	11/17 (64.7)
		有	6/17 (35.3)
	Day 3	無	11/16 (68.8)
		有	5/16 (31.3)
	Day 4	無	9/15 (60.0)
		有	6/15 (40.0)
	Day 6	無	11/15 (73.3)
		有	4/15 (26.7)
	14日目	無	12/13 (92.3)
		有	1/13 (　7.7)
	14日目/中止時	無	14/20 (70.0)
		有	6/20 (30.0)

CTD5.3.5.2-1 表11-11を改変

(4) 統計解析上の論点

日本人未熟児 PDA 患者における性別、在胎週数、出生時体重及びスクリーニング時の CVD 合計スコアを層別因子とした救済治療を必要とした症例の割合をそれぞれ表 2.7.6.9-11、表 2.7.6.9-12、表 2.7.6.9-13 及び表 2.7.6.9-14 に示した。

性別を「男性」「女性」、在胎週数を「28 週未満」「28 週以上」、出生時体重を「1000 g 未満」「1000 g 以上」、スクリーニング時の CVD 合計スコアを「3 点未満」「3 点以上」のカテゴリーにそれぞれ分類し、有効性主要評価項目の部分集団解析を行った。FAS 及び PPS における層別因子別救済治療を必要とした症例の割合は同データであった。

性別を層別因子とした救済治療を必要とした症例の割合は、男性では 3 例（42.9%）、女性では 0 例（0.0%）であった。

在胎週数を層別因子とした救済治療を必要とした症例の割合は、28 週未満では 2 例（25.0%）、28 週以上では 1 例（8.3%）であった。

出生時体重をを層別因子とした救済治療を必要とした症例の割合は、1000 g 未満では 2 例（18.2%）、1000 g 以上では 1 例（11.1%）であった。

スクリーニング時の CVD 合計スコアを層別因子とした救済治療を必要とした症例の割合は、3 点未満では 3 例（17.6%）、3 点以上では 0 例（0.0%）であった。

表 2.7.6.9-11　日本人未熟児 PDA 患者における救済治療を必要とした症例の割合（性別）

項目	男性 (n=7)	女性 (n=13)
	例数 (%)	例数 (%)
治験薬投与開始後 14 日以内に救済治療 (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	3 (42.9)	0 (0.0)

CTD5.3.5.2-1 表11-12を改変

表 2.7.6.9-12　日本人未熟児 PDA 患者における救済治療を必要とした症例の割合（在胎週数）

項目	28週未満 (n=8)	28週以上 (n=12)
	例数 (%)	例数 (%)
治験薬投与開始後 14 日以内に救済治療 (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	2 (25.0)	1 (8.3)

CTD5.3.5.2-1 表11-13を改変

表 2.7.6.9-13　日本人未熟児 PDA 患者における救済治療を必要とした症例の割合（出生時体重）

項目	1000g 未満 (n=11)	1000g 以上 (n=9)
	例数 (%)	例数 (%)
治験薬投与開始後 14 日以内に救済治療 (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	2 (18.2)	1 (11.1)

CTD5.3.5.2-1 表11-14を改変

表 2.7.6.9-14　日本人未熟児 PDA 患者における救済治療を必要とした症例の割合
（スクリーニング時の CVD 合計スコア）

項目	3点未満 (n=17)	3点以上 (n=3)
	例数 (%)	例数 (%)
治験薬投与開始後 14 日以内に救済治療 (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	3 (17.6)	0 (0.0)

CTD5.3.5.2-1 表11-15を改変

(5) 有効性の結論

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 20 例中 3 例（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。1 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。

以上より、有効性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。

6) 安全性

(1) 有害事象

a) 有害事象及び副作用

日本人未熟児 PDA 患者における有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.6.9-15 及び表 2.7.6.9-16 に示した。

イブプロフェン L-リシン群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。

SOC 別有害事象では、「代謝および栄養障害」が 11 例（55.0%）に 15 件、「臨床検査」が 9 例（45.0%）に 22 件、「腎および尿路障害」が 7 例（35.0%）に 8 件、「胃腸障害」が 6 例（30.0%）に 8 件、「呼吸器、胸部および縦隔障害」が 5 例（25.0%）に 5 件、「皮膚および皮下組織障害」が 4 例（20.0%）に 4 件、「肝胆道系障害」が 3 例（15.0%）に 3 件、「血液およびリンパ系障害」が 2 例（10.0%）に 3 件、「神経系障害」が 1 例（5.0%）に 1 件で、代謝および栄養障害が最も多かった。

PT 別有害事象では、「アシドーシス」が 6 例（30.0%）に 6 件、「尿量減少」及び「腎機能障害」がそれぞれ 5 例（25.0%）に 5 件、「血中クレアチニン増加」が 4 例（20.0%）に 4 件、「尿中血陽性」が 3 例（15.0%）に 4 件、「血中尿素増加」「低血糖」及び「乏尿」が 3 例（15.0%）に 3 件、「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 2 例（10.0%）に 2 件、肛門出血が 1 例（5.0%）に 2 件、残りの PT 別有害事象はすべて 1 例（5.0%）に 1 件で、アシドーシスが最も多かった。

SOC 別副作用では、「臨床検査」が 7 例（35.0%）に 16 件、「腎および尿路障害」が 7 例（35.0%）に 8 件、「胃腸障害」が 3 例（15.0%）に 3 件、「代謝および栄養障害」が 2 例（10.0%）に 3 件、「血液およびリンパ系障害」及び「神経系障害」がそれぞれ 1 例（5.0%）に 1 件で、臨床検査が最も多かった。

PT 別副作用では、「尿量減少」及び「腎機能障害」がそれぞれ 5 例（25.0%）に 5 件、「血中クレアチニン増加」が 4 例（20.0%）に 4 件、「血中尿素増加」及び「乏尿」がそれぞれ 3 例（15.0%）に 3 件、「胎便イレウス」及び「低血糖」がそれぞれ 2 例（10.0%）に 2 件、残りの PT 別副作用はすべて 1 例（5.0%）に 1 件で、尿量減少及び腎機能障害が最も多かった。

次に、日本人未熟児 PDA 患者における程度別有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.6.9-17 及び表 2.7.6.9-18 に示した。

程度別有害事象は、軽度では 9 例（45.0%）、中等度では 8 例（40.0%）、重度では 2 例（10.0%）であった。

軽度の有害事象では、「尿量減少」が 5 例（25.0%）、「血中クレアチニン増加」及び「アシドーシス」がそれぞれ 4 例（20.0%）、「尿中血陽性」「血中尿素増加」「低血糖」及び「腎機能障害」がそれぞれ 3 例（15.0%）、「貧血」及び「低ナトリウム血症」が 2 例（10.0%）で、尿量減少が最も多かった。

中等度の有害事象では、「胎便イレウス」「上部消化管出血」「高ビリルビン血症」「アシドーシス」「腎機能障害」及び「乏尿」がそれぞれ 2 例（10.0%）であった。

重度の有害事象では、「頭蓋内出血」及び「気胸」がそれぞれ 1 例（5.0%）であった。

程度別副作用は、軽度では 9 例（45.0%）、中等度では 7 例（35.0%）、重度では 1 例（5.0%）であった。

軽度の副作用では、「尿量減少」が 5 例（25.0%）、「血中クレアチニン増加」が 4 例（20.0%）、「血中尿素増加」及び「腎機能障害」がそれぞれ 3 例（15.0%）、「低血糖」が 2 例（10.0%）で、尿量減少が最も多かった。

中等度の副作用では、「胎便イレウス」「腎機能障害」及び「乏尿」がそれぞれ 2 例（10.0%）であった。

重度の副作用では、「頭蓋内出血」が 1 例（5.0%）であった。

表 2.7.6.9-15　日本人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(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
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 2.7.6.9-16　日本人未熟児 PDA 患者における副作用の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(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

表 2.7.6.9-17　日本人未熟児 PDA 患者における程度別有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団 (N=20) 軽度 発現例数 (%)	中等度 発現例数 (%)	重度 発現例数 (%)
全ての有害事象	9 (45.0)	8 (40.0)	2 (10.0)
血液およびリンパ系障害	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝血異常	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (10.0)	4 (20.0)	0 (0.0)
胎便イレウス	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
肛門出血	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
黄疸	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
臨床検査	8 (40.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
尿量減少	5 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	4 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	9 (45.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
アシドーシス	4 (20.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
低血糖	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血糖	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
頭蓋内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
腎および尿路障害	4 (20.0)	3 (15.0)	0 (0.0)
腎機能障害	3 (15.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
乏尿	1 (5.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
無呼吸	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
肺出血	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸障害	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
おむつ皮膚炎	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚障害	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表12-7を改変

表 2.7.6.9-18　日本人未熟児 PDA 患者における程度別副作用の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団 (N=20) 軽度 発現例数 (%)	中等度 発現例数 (%)	重度 発現例数 (%)
全ての副作用	9 (45.0)	7 (35.0)	1 (5.0)
血液およびリンパ系障害	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)
胎便イレウス	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
臨床検査	6 (30.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
尿量減少	5 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	4 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
頭蓋内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
腎および尿路障害	4 (20.0)	3 (15.0)	0 (0.0)
腎機能障害	3 (15.0)	2 (10.0)	0 (0.0)
乏尿	1 (5.0)	2 (10.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表12-8を改変

b) 部分集団別有害事象及び副作用の分析

(a) 性別

日本人未熟児 PDA 患者における性別（男性・女性）を層別因子とした有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.6.9-19 及び表 2.7.6.9-20 に示した。

性別を層別因子とした有害事象は、男性では 7 例（100.0%）に 24 件、女性では 12 例（92.3%）に 45 件であった。

性別を因子とした副作用は、男性では 7 例（100.0%）に 16 件、女性では 10 例（76.9%）に 16 件であった。

性別の有害事象発現率は男性及び女性ともに同程度で、副作用発現率も大きな差はみられなかった。

(b) 在胎週数

日本人未熟児 PDA 患者における在胎週数（28 週未満・28 週以上）を層別因子とした有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.6.9-21 及び表 2.7.6.9-22 に示した。

在胎週数を層別因子とした有害事象は、28 週未満では 8 例（100.0%）に 32 件、28 週以上では 11 例（91.7%）に 37 件であった。

在胎週数を層別因子とした副作用は、28 週未満では 7 例（87.5%）に 14 件、28

週以上では 10 例（83.3%）に 18 件であった。

在胎週数別の有害事象発現率は 28 週未満及び 28 週以上のいずれも同程度で、副作用発現率も同程度であった。

(c) 出生時体重

日本人未熟児 PDA 患者における出生時体重（1000 g 未満・1000 g 以上）を層別因子とした有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.6.9-23 及び表 2.7.6.9-24 に示した。

出生時体重を層別因子とした有害事象は、1000 g 未満では 11 例（100.0%）に 37 件、1000 g 以上では 8 例（88.9%）に 32 件であった。

出生時体重を層別因子とした副作用は、1000 g 未満では 10 例（90.9%）に 20 件、1000 g 以上では 7 例（77.8%）に 12 件であった。

出生体重別の有害事象発現率は 1000 g 未満及び 1000 g 以上ともに同程度で、副作用発現率も同程度であった。

(d) スクリーニング時の CVD 合計スコア

日本人未熟児 PDA 患者におけるスクリーニング時の CVD 合計スコア（3 点未満・3 点以上）を層別因子とした有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.7.6.9-25 及び表 2.7.6.9-26 に示した。

スクリーニング時の CVD 合計スコアが 3 点未満の例数は 17 例、3 点以上の例数は 3 例と症例数に偏りが生じたため、部分集団別の有害事象及び副作用を比較できなかった。

表 2.7.6.9-19　日本人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約（性別）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団			
	男性 (n=7)		女性 (n=13)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
全ての有害事象	7 (100.0)	24	12 (92.3)	45
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	1	1 (7.7)	2
貧血	1 (14.3)	1	1 (7.7)	1
凝血異常	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
胃腸障害	1 (14.3)	1	5 (38.5)	7
胎便イレウス	1 (14.3)	1	1 (7.7)	1
上部消化管出血	0 (0.0)	0	2 (15.4)	2
肛門出血	0 (0.0)	0	1 (7.7)	2
腹部膨満	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
下痢	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
肝胆道系障害	0 (0.0)	0	3 (23.1)	3
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0	2 (15.4)	2
黄疸	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
臨床検査	4 (57.1)	12	5 (38.5)	10
尿量減少	3 (42.9)	3	2 (15.4)	2
血中クレアチニン増加	2 (28.6)	2	2 (15.4)	2
尿中血陽性	2 (28.6)	3	1 (7.7)	1
血中尿素増加	2 (28.6)	2	1 (7.7)	1
白血球数減少	1 (14.3)	1	1 (7.7)	1
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
好中球数減少	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
血小板数減少	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
代謝および栄養障害	3 (42.9)	4	8 (61.5)	11
アシドーシス	1 (14.3)	1	5 (38.5)	5
低血糖	2 (28.6)	2	1 (7.7)	1
低ナトリウム血症	1 (14.3)	1	1 (7.7)	1
高血糖	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
低アルブミン血症	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
低カリウム血症	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
低リン酸血症	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
神経系障害	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	3 (42.9)	3	4 (30.8)	5
腎機能障害	1 (14.3)	1	4 (30.8)	4
乏尿	2 (28.6)	2	1 (7.7)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3)	1	4 (30.8)	4
無呼吸	0 (0.0)	0	2 (15.4)	2
気胸	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
肺出血	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
呼吸障害	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3)	1	3 (23.1)	3
皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
皮膚障害	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
皮膚剥脱	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-12を改変

表 2.7.6.9-20　日本人未熟児 PDA 患者における副作用の要約（性別）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団			
	男性 (n=7)		女性 (n=13)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
全ての副作用	7 (100.0)	16	10 (76.9)	16
血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
貧血	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
胃腸障害	1 (14.3)	1	2 (15.4)	2
胎便イレウス	1 (14.3)	1	1 (7.7)	1
上部消化管出血	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
臨床検査	3 (42.9)	8	4 (30.8)	8
尿量減少	3 (42.9)	3	2 (15.4)	2
血中クレアチニン増加	2 (28.6)	2	2 (15.4)	2
血中尿素増加	2 (28.6)	2	1 (7.7)	1
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
尿中血陽性	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
白血球数減少	0 (0.0)	0	1 (7.7)	1
代謝および栄養障害	1 (14.3)	2	1 (7.7)	1
低血糖	1 (14.3)	1	1 (7.7)	1
低ナトリウム血症	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
神経系障害	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (14.3)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	3 (42.9)	3	4 (30.8)	5
腎機能障害	1 (14.3)	1	4 (30.8)	4
乏尿	2 (28.6)	2	1 (7.7)	1

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-13を改変

表 2.7.6.9-21　日本人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約（在胎週数）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団 28週未満 (n=8) 発現例数 (%)	発現件数	28週以上 (n=12) 発現例数 (%)	発現件数
全ての有害事象	8 (100.0)	32	11 (91.7)	37
血液およびリンパ系障害	2 (25.0)	3	0 (0.0)	0
貧血	2 (25.0)	2	0 (0.0)	0
凝血異常	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
胃腸障害	1 (12.5)	3	5 (41.7)	5
胎便イレウス	0 (0.0)	0	2 (16.7)	2
上部消化管出血	0 (0.0)	0	2 (16.7)	2
肛門出血	1 (12.5)	2	0 (0.0)	0
腹部膨満	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
下痢	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
肝胆道系障害	1 (12.5)	1	2 (16.7)	2
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0	2 (16.7)	2
黄疸	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
臨床検査	3 (37.5)	8	6 (50.0)	14
尿量減少	2 (25.0)	2	3 (25.0)	3
血中クレアチニン増加	1 (12.5)	1	3 (25.0)	3
尿中血陽性	2 (25.0)	3	1 (8.3)	1
血中尿素増加	1 (12.5)	1	2 (16.7)	2
白血球数減少	0 (0.0)	0	2 (16.7)	2
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
尿中ブドウ糖陽性	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
血小板数減少	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
代謝および栄養障害	5 (62.5)	8	6 (50.0)	7
アシドーシス	3 (37.5)	3	3 (25.0)	3
低血糖	1 (12.5)	1	2 (16.7)	2
低ナトリウム血症	1 (12.5)	1	1 (8.3)	1
高血糖	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
低アルブミン血症	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
低カリウム血症	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
低リン酸血症	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
神経系障害	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	4 (50.0)	5	3 (25.0)	3
腎機能障害	4 (50.0)	4	1 (8.3)	1
乏尿	1 (12.5)	1	2 (16.7)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0)	2	3 (25.0)	3
無呼吸	0 (0.0)	0	2 (16.7)	2
気胸	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
肺出血	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
呼吸障害	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	1	3 (25.0)	3
皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
おむつ皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
皮膚障害	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
皮膚剥脱	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-14を改変

表 2.7.6.9-22　日本人未熟児 PDA 患者における副作用の要約（在胎週数）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団			
	28週未満 (n=8)		28週以上 (n=12)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
全ての副作用	7 (87.5)	14	10 (83.3)	18
血液およびリンパ系障害	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
貧血	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
胃腸障害	0 (0.0)	0	3 (25.0)	3
胎便イレウス	0 (0.0)	0	2 (16.7)	2
上部消化管出血	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
臨床検査	2 (25.0)	5	5 (41.7)	11
尿量減少	2 (25.0)	2	3 (25.0)	3
血中クレアチニン増加	1 (12.5)	1	3 (25.0)	3
血中尿素増加	1 (12.5)	1	2 (16.7)	2
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
尿中血陽性	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
白血球数減少	0 (0.0)	0	1 (8.3)	1
代謝および栄養障害	1 (12.5)	2	1 (8.3)	1
低血糖	1 (12.5)	1	1 (8.3)	1
低ナトリウム血症	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
神経系障害	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (12.5)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	4 (50.0)	5	3 (25.0)	3
腎機能障害	4 (50.0)	4	1 (8.3)	1
乏尿	1 (12.5)	1	2 (16.7)	2

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-15を改変

表 2.7.6.9-23　日本人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約（出生時体重）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団			
	1000g未満 (n=11)		1000g以上 (n=9)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
全ての有害事象	11 (100.0)	37	8 (88.9)	32
血液およびリンパ系障害	1 (9.1)	1	1 (11.1)	2
貧血	1 (9.1)	1	1 (11.1)	1
凝血異常	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
胃腸障害	3 (27.3)	3	3 (33.3)	5
胎便イレウス	2 (18.2)	2	0 (0.0)	0
上部消化管出血	0 (0.0)	0	2 (22.2)	2
肛門出血	0 (0.0)	0	1 (11.1)	2
腹部膨満	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
下痢	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
肝胆道系障害	0 (0.0)	0	3 (33.3)	3
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0	2 (22.2)	2
黄疸	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
臨床検査	6 (54.5)	15	3 (33.3)	7
尿量減少	3 (27.3)	3	2 (22.2)	2
血中クレアチニン増加	3 (27.3)	3	1 (11.1)	1
尿中血陽性	3 (27.3)	4	0 (0.0)	0
血中尿素増加	2 (18.2)	2	1 (11.1)	1
白血球数減少	1 (9.1)	1	1 (11.1)	1
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
尿中ブドウ糖陽性	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
血小板数減少	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
代謝および栄養障害	7 (63.6)	9	4 (44.4)	6
アシドーシス	4 (36.4)	4	2 (22.2)	2
低血糖	1 (9.1)	1	2 (22.2)	2
低ナトリウム血症	2 (18.2)	2	0 (0.0)	0
高血糖	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
低アルブミン血症	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
低カリウム血症	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
低リン酸血症	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
神経系障害	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	4 (36.4)	5	3 (33.3)	3
腎機能障害	3 (27.3)	3	2 (22.2)	2
乏尿	2 (18.2)	2	1 (11.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	1	4 (44.4)	4
無呼吸	1 (9.1)	1	1 (11.1)	1
気胸	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
肺出血	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
呼吸障害	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
皮膚および皮下組織障害	2 (18.2)	2	2 (22.2)	2
皮膚炎	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
おむつ皮膚炎	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
皮膚障害	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
皮膚剥脱	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-16を改変

表 2.7.6.9-24　日本人未熟児 PDA 患者における副作用の要約（出生時体重）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団			
	1000g未満 (n=11)		1000g以上 (n=9)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
全ての副作用	10 (90.9)	20	7 (77.8)	12
血液およびリンパ系障害	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
貧血	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
胃腸障害	2 (18.2)	2	1 (11.1)	1
胎便イレウス	2 (18.2)	2	0 (0.0)	0
上部消化管出血	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
臨床検査	4 (36.4)	9	3 (33.3)	7
尿量減少	3 (27.3)	3	2 (22.2)	2
血中クレアチニン増加	3 (27.3)	3	1 (11.1)	1
血中尿素増加	2 (18.2)	2	1 (11.1)	1
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
尿中血陽性	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
白血球数減少	0 (0.0)	0	1 (11.1)	1
代謝および栄養障害	1 (9.1)	2	1 (11.1)	1
低血糖	1 (9.1)	1	1 (11.1)	1
低ナトリウム血症	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
神経系障害	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (9.1)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	4 (36.4)	5	3 (33.3)	3
腎機能障害	3 (27.3)	3	2 (22.2)	2
乏尿	2 (18.2)	2	1 (11.1)	1

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-17を改変

表 2.7.6.9-25　日本人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約
（スクリーニング時の CVD 合計スコア）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団 3点未満 (n=17) 発現例数 (%)	発現件数	3点以上 (n=3) 発現例数 (%)	発現件数
全ての有害事象	16 (94.1)	52	3 (100.0)	17
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	1	1 (33.3)	2
貧血	1 (5.9)	1	1 (33.3)	1
凝血異常	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1
胃腸障害	3 (17.6)	3	3 (100.0)	5
胎便イレウス	0 (0.0)	0	2 (66.7)	2
上部消化管出血	2 (11.8)	2	0 (0.0)	0
肛門出血	0 (0.0)	0	1 (33.3)	2
腹部膨満	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
下痢	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1
肝胆道系障害	3 (17.6)	3	0 (0.0)	0
高ビリルビン血症	2 (11.8)	2	0 (0.0)	0
黄疸	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
臨床検査	8 (47.1)	20	1 (33.3)	2
尿量減少	5 (29.4)	5	0 (0.0)	0
血中クレアチニン増加	4 (23.5)	4	0 (0.0)	0
尿中血陽性	3 (17.6)	4	0 (0.0)	0
血中尿素増加	3 (17.6)	3	0 (0.0)	0
白血球数減少	1 (5.9)	1	1 (33.3)	1
C-反応性蛋白増加	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
血小板数減少	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1
代謝および栄養障害	8 (47.1)	10	3 (100.0)	5
アシドーシス	3 (17.6)	3	3 (100.0)	3
低血糖	3 (17.6)	3	0 (0.0)	0
低ナトリウム血症	2 (11.8)	2	0 (0.0)	0
高血糖	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
低アルブミン血症	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
低カリウム血症	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1
低リン酸血症	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1
神経系障害	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	5 (29.4)	6	2 (66.7)	2
腎機能障害	4 (23.5)	4	1 (33.3)	1
乏尿	2 (11.8)	2	1 (33.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (23.5)	4	1 (33.3)	1
無呼吸	2 (11.8)	2	0 (0.0)	0
気胸	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
肺出血	0 (0.0)	0	1 (33.3)	1
呼吸障害	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5)	4	0 (0.0)	0
皮膚炎	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
おむつ皮膚炎	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
皮膚障害	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
皮膚剥脱	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-18を改変

表 2.7.6.9-26　日本人未熟児 PDA 患者における副作用の要約
（スクリーニング時の CVD 合計スコア）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	安全性解析対象集団			
	3点未満 (n=17)		3点以上 (n=3)	
	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数
全ての副作用	14 (82.4)	28	3 (100.0)	4
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
貧血	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
胃腸障害	1 (5.9)	1	2 (66.7)	2
胎便イレウス	0 (0.0)	0	2 (66.7)	2
上部消化管出血	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
臨床検査	7 (41.2)	16	0 (0.0)	0
尿量減少	5 (29.4)	5	0 (0.0)	0
血中クレアチニン増加	4 (23.5)	4	0 (0.0)	0
血中尿素増加	3 (17.6)	3	0 (0.0)	0
C-反応性蛋白増加	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
尿中血陽性	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
好中球数減少	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
白血球数減少	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
代謝および栄養障害	2 (11.8)	3	0 (0.0)	0
低血糖	2 (11.8)	2	0 (0.0)	0
低ナトリウム血症	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
神経系障害	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
頭蓋内出血	1 (5.9)	1	0 (0.0)	0
腎および尿路障害	5 (29.4)	6	2 (66.7)	2
腎機能障害	4 (23.5)	4	1 (33.3)	1
乏尿	2 (11.8)	2	1 (33.3)	1

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表14-19を改変

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

(a) 死亡

死亡に至った有害事象はなかった。

(b) その他の重篤な有害事象

日本人未熟児 PDA 患者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 2.7.6.9-27 及び表 2.7.6.9-28 に示した。

重篤な有害事象は 2 例（10.0%）に 2 件、PT 別重篤な有害事象は「頭蓋内出血」及び「気胸」でそれぞれ 1 例（5.0%）に 1 件であった。

重篤な副作用は 1 例（5.0%）に 1 件、PT 別副作用は「頭蓋内出血」で 1 例（5.0%）に 1 件であった。

表 2.7.6.9-27　日本人未熟児 PDA 患者における重篤な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(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 2.7.6.9-28　日本人未熟児 PDA 患者における重篤な副作用の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(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

(c) 他の重要な有害事象

治験薬中止に至った有害事象は 4 例（20.0%）に 4 件、PT 別有害事象は「乏尿」「頭蓋内出血」「気胸」及び「胎便イレウス」でそれぞれ 1 例であった。

治験薬中止に至った副作用は 3 例（15.0%）に 3 件、PT 別副作用は「乏尿」「頭蓋内出血」及び「胎便イレウス」でそれぞれ 1 例であった。

b) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

(a) 重篤な有害事象

日本人未熟児 PDA 患者における重篤な有害事象の叙述を表 2.7.6.9-29 及び表 2.7.6.9-30 に示した。

表 2.7.6.9-29　被験者識別コード [redacted] の有害事象 No.01 の叙述

被験者識別コード	:	[redacted]
在胎週数（週）	:	25.7 週
出生時体重（g）	:	952 g
性別	:	男
投与開始までの出生後時間（日齢）	:	2.0 日
合併症	:	子宮内感染症、頭蓋内出血 Grade I、呼吸窮迫症候群、新生児黄疸
CVD スコア（合計スコア）	:	3 点未満
有害事象 No.	:	01
有害事象名（PT）	:	頭蓋内出血
初回投与からの経過日数	:	1 日
程度	:	重度
重篤度 [a]	:	1～6 の 6 項目に準じて、重篤であると認めた症例
処置（治験薬）	:	中止
処置（治験薬を除く）	:	無
転帰	:	未回復
因果関係	:	有

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（初回投与日）に重度の頭蓋内出血（CRF 記載名：頭蓋内出血 Grade III）が発現した。

当該事象は治験の継続が不可能な有害事象の発現、症状悪化、合併症の増悪に該当すると判断したため、当該事象発現日の翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に治験を中止した。

当該事象発現時点から十分な治療を行ったが、当該事象が回復するまで時間を要すると考えられたため、転帰は未回復となった。

当該事象と治験薬との因果関係は「有」であった。

a：1=死亡症例, 2=死亡につながるおそれ(有害事象発生時に被験者が死の危険にさらされた), 3=障害(日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの), 4=障害につながるおそれ, 5=治療のための入院, 6=治療のための入院期間の延長, 7=1～6 の 6 項目に準じて、重篤であると認めた症例, 8=後世代における先天性の疾病又は異常

CTD5.3.5.2-1 表 12-11 から引用

表 2.7.6.9-30　被験者識別コード [redacted] の有害事象 No.03 の叙述

被験者識別コード	:	[redacted]
在胎週数（週）	:	27.4 週
出生時体重（g）	:	1013
性別	:	女
投与開始までの出生後時間（日齢）	:	1.0 日
合併症	:	呼吸窮迫症候群
CVD スコア（合計スコア）	:	3 点未満
有害事象 No.	:	03
有害事象名（PT）	:	気胸
初回投与からの経過日数	:	2 日
程度	:	重度
重篤度 [a]	:	1～6 の 6 項目に準じて、重篤であると認めた症例
処置（治験薬）	:	中止
処置（治験薬を除く）	:	有
転帰	:	回復
因果関係	:	無

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日（2 回目投与日）に重度の気胸が発現した。

当該患者は呼吸窮迫症候群の治療のため人工呼吸療法を受けていたが、人工呼吸器の使用により当該事象が発現したため、当該事象は治験の継続が不可能な有害事象の発現、症状悪化、合併症の増悪に該当すると判断し、治験薬の投与を中止した。当該事象は人工呼吸療法により 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に回復した。

当該事象と治験薬との因果関係は「無」であった。

a：1=死亡症例, 2=死亡につながるおそれ(有害事象発生時に被験者が死の危険にさらされた), 3=障害(日常生活に支障を来す程度の機能不全の発現を示すもの), 4=障害につながるおそれ, 5=治療のための入院, 6=治療のための入院期間の延長, 7=1～6 の 6 項目に準じて、重篤であると認めた症例, 8=後世代における先天性の疾病又は異常

CTD5.3.5.2-1 表 12-12 から引用

(b) 他の重要な有害事象

日本人未熟児 PDA 患者における治験薬中止に至った有害事象の叙述(4 例中 2 例)を表 2.7.6.9-31 及び表 2.7.6.9-32 に示した。治験薬中止に至った有害事象を発現した残り 2 例に関する叙述については、表 2.7.6.9-29 及び表 2.7.6.9-30 に記載した。

表 2.7.6.9-31　被験者識別コード [redacted] の有害事象 No.01 の叙述

被験者識別コード	:	[redacted]
在胎週数（週）	:	26.0 週
出生時体重（g）	:	734 g
性別	:	女
投与開始までの出生後時間（日齢）	:	1.4 日
合併症	:	新生児呼吸障害、新生児黄疸、肛門部からの出血
CVD スコア（合計スコア）	:	3 点未満
有害事象 No.	:	01
有害事象名（PT）	:	乏尿
初回投与からの経過日数	:	2 日
程度	:	中等度
重篤度	:	非重篤
処置（治験薬）	:	中止
処置（治験薬を除く）	:	有
転帰	:	回復
因果関係	:	有
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（初回投与の翌日）に中等度の乏尿が発現した。 当該事象は治験の継続が不可能な有害事象の発現、症状悪化、合併症の増悪に該当すると判断したため、治験薬の投与を中止し、ラシックスによる治療を受けた。当該事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に回復した。 当該事象と治験薬との因果関係は「有」であった。		

CTD5.3.5.2-1 表 12-13 から引用

表 2.7.6.9-32　被験者識別コード [redacted] の有害事象 No.04 の叙述

被験者識別コード	:	IPF-09-02
在胎週数（週）	:	30.0 週
出生時体重（g）	:	802 g
性別	:	男
投与開始までの出生後時間（日齢）	:	1.0 日
合併症	:	呼吸窮迫症候群、不当軽量児、新生児黄疸（早産による）、腸管拡張
CVD スコア（合計スコア）	:	3 点以上
有害事象 No.	:	04
有害事象名（PT）	:	胎便イレウス
初回投与からの経過日数	:	2 日
程度	:	中等度
重篤度	:	非重篤
処置（治験薬）	:	中止
処置（治験薬を除く）	:	無
転帰	:	軽快
因果関係	:	有
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（初回投与日の翌日）に中等度の胎便イレウスが発現した。 当該事象は治験の継続が不可能な有害事象の発現、症状悪化、合併症の増悪に該当し、さらに血小板減少及び腸管拡張が認められ、壊死性腸炎の発現リスクが高いと判断したため、治験薬の投与を中止した。当該事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に軽快した。 当該事象と治験薬との因果関係は「有」であった。		

CTD5.3.5.2-1 表 12-16 から引用

(3) 臨床検査

日本人未熟児 PDA 患者における臨床検査の要約統計量を表 2.7.6.9-33 に、臨床検査（尿検査）のシフトテーブルを表 2.7.6.9-34 示した。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Na、K 及び血糖の値の推移に大きな変動はみられなかったが、尿素窒素及び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であった。

尿検査のシフトテーブルを以下に要約した。

尿潜血では、治験薬投与後にスクリーニング時から悪化した例数は、Day 4 及び Day 6 でそれぞれ 4 例、14 日目で 5 例、14 日目/中止時で 6 例であった。

尿糖では、治験薬投与後にスクリーニング時から悪化した例数は、Day 6、14 日目及び 14 日目/中止時でそれぞれ 1 例であった。

尿蛋白では、治験薬投与後にスクリーニング時から悪化した例数は、Day 4 で 3 例、Day 6 で 2 例、14 日目で 6 例、14 日目/中止時で 7 例であった。

また、臨床検査値異常による中止例はなかった。

表 2.7.6.9-33　日本人未熟児 PDA 患者における臨床検査の要約統計量

項目			安全性解析対象集団		
			例数	平均値	標準偏差
血液学的検査	赤血球数 (×10^4/μL)	スクリーニング	20	416.8	66.0
		Day 4	16	415.7	76.3
		Day 6	15	431.5	74.2
		14日目	13	416.2	61.8
		14日目/中止時	17	411.8	72.1
	白血球数 (×10^3/μL)	スクリーニング	20	15.980	11.580
		Day 4	16	11.585	8.023
		Day 6	15	12.156	4.849
		14日目	13	11.796	2.715
		14日目/中止時	17	14.538	8.493
	ヘモグロビン (g/dL)	スクリーニング	20	15.88	2.75
		Day 4	16	14.86	2.61
		Day 6	15	15.15	2.47
		14日目	13	14.32	2.33
		14日目/中止時	17	14.23	2.31
	ヘマトクリット (%)	スクリーニング	20	47.28	7.72
		Day 4	16	43.20	7.10
		Day 6	15	43.62	6.77
		14日目	13	42.02	5.97
		14日目/中止時	17	41.79	5.65
	血小板数 ($10^4/mm^3$)	スクリーニング	20	24.08	8.08
		Day 4	16	22.90	9.00
		Day 6	15	28.97	7.74
		14日目	13	35.08	8.53
		14日目/中止時	17	33.11	8.76
血液生化学的検査	AST (GOT) (U/L)	スクリーニング	20	38.7	20.4
		Day 4	15	21.5	6.5
		Day 6	15	28.5	15.1
		14日目	13	25.8	6.7
		14日目/中止時	17	25.1	7.4
	ALT (GPT) (U/L)	スクリーニング	20	3.8	1.3
		Day 4	15	3.3	1.2
		Day 6	15	3.8	2.3
		14日目	13	5.9	3.8
		14日目/中止時	17	5.5	3.5
	γ-GTP (U/L)	スクリーニング	20	183.7	121.7
		Day 4	15	109.0	70.3
		Day 6	15	106.1	66.4
		14日目	13	102.5	66.1
		14日目/中止時	17	112.2	63.9
	Na (mmol/L)	スクリーニング	20	137.8	4.0
		Day 4	16	137.3	5.1
		Day 6	15	138.1	5.0
		14日目	13	138.2	2.7
		14日目/中止時	17	138.8	3.3

*：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 表12-17を改変

表 2.7.6.9-33　日本人未熟児 PDA 患者における臨床検査の要約統計量（続き）

項目			安全性解析対象集団		
			例数	平均値	標準偏差
血液生化学的検査	K (mmol/L)	スクリーニング	20	5.00	1.20
		Day 4	16	4.12	0.82
		Day 6	15	4.67	0.99
		14日目	13	4.89	0.53
		14日目/中止時	17	4.80	0.53
	尿素窒素 (mg/dL)	スクリーニング	20	18.27	10.30
		Day 1	20	23.50	11.38
		Day 2	17	24.83	13.09
		Day 3	16	25.48	15.01
		Day 4	16	21.71	11.81
		Day 6	15	16.97	7.56
		14日目	13	7.52	4.17
		14日目/中止時	17	11.30	12.23
	クレアチニン (mg/dL)	スクリーニング	20	0.752	0.154
		Day 1	20	1.037	0.209
		Day 2	17	1.161	0.289
		Day 3	16	1.239	0.430
		Day 4	16	1.143	0.401
		Day 6	15	0.955	0.340
		14日目	13	0.595	0.201
		14日目/中止時	17	0.705	0.360
	総ビリルビン (mg/dL)	スクリーニング	20	4.294	1.519
		Day 4	16	6.493	2.378
		Day 6	15	7.627	2.330
		14日目	13	8.643	3.769
		14日目/中止時	17	7.809	3.741
	血糖 (mg/dL)	スクリーニング	20	109.0	45.7
		Day 4	16	96.4	48.4
		Day 6	15	92.6	28.2
		14日目	13	108.2	43.1
		14日目/中止時	17	111.4	39.9

*：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 表12-17を改変

表 2.7.6.9-34　日本人未熟児 PDA 患者における臨床検査のシフトテーブル（尿検査）

項目				安全性解析対象集団 スクリーニング					
				-	±	1+	2+	3+	4+
尿検査	尿潜血	Day 4	-	1	2	2	1	1	0
			±	1	3	0	0	0	0
			1+	1	0	0	0	0	0
			2+	1	0	0	0	0	0
			3+	1	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		Day 6	-	2	2	2	1	0	0
			±	2	3	0	0	0	0
			1+	1	1	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	1	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		14日目	-	2	1	0	1	0	0
			±	2	1	1	0	1	0
			1+	0	0	1	0	0	0
			2+	0	1	0	0	0	0
			3+	1	1	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		14日目 /中止時	-	2	2	0	1	0	0
			±	2	1	1	0	2	0
			1+	0	0	1	0	0	0
			2+	0	1	0	0	0	0
			3+	1	2	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
尿検査	尿糖	Day 4	-	9	1	2	1	0	0
			±	0	0	1	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		Day 6	-	8	1	2	2	0	0
			±	0	0	1	0	0	0
			1+	1	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		14日目	-	9	1	2	0	0	0
			±	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	1	0	0	0
		14日目 /中止時	-	10	1	2	1	0	0
			±	0	0	0	1	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	1	0	0	0

CTD5.3.5.2-1 表12-18を改変

表 2.7.6.9-34　日本人未熟児 PDA 患者における臨床検査のシフトテーブル（尿検査）（続き）

項目				安全性解析対象集団 スクリーニング					
				-	±	1+	2+	3+	4+
尿検査	尿蛋白	Day 4	-	5	4	0	0	0	0
			±	1	1	0	0	0	0
			1+	0	1	1	0	0	0
			2+	0	1	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		Day 6	-	5	4	0	0	0	0
			±	1	3	1	0	0	0
			1+	0	1	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		14日目	-	3	2	0	0	0	0
			±	1	1	1	0	0	0
			1+	1	4	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0
		14日目 /中止時	-	4	2	0	0	0	0
			±	1	2	1	0	0	0
			1+	1	5	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0

CTD5.3.5.2-1 表12-18を改変

(4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

a) 血圧、呼吸数及び体重

日本人未熟児 PDA 患者における血圧、呼吸数及び体重の要約統計量を表 2.7.6.9-35 に示した。

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なかった。また、これらの測定値による中止例はなかった。

表 2.7.6.9-35　日本人未熟児 PDA 患者における血圧、呼吸数及び体重の要約統計量

項目		安全性解析対象集団		
		例数	平均値	標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)	スクリーニング	20	47.0	11.2
	Day 1	20	50.1	9.3
	Day 2	17	49.8	14.0
	Day 3	16	51.9	13.0
	Day 4	16	54.4	8.7
	Day 6	15	57.7	9.2
	14日目	13	66.9	7.7
	14日目/中止時	20	61.7	11.4
拡張期血圧 (mmHg)	スクリーニング	20	29.5	8.7
	Day 1	20	30.5	9.2
	Day 2	17	34.1	11.8
	Day 3	16	31.2	10.3
	Day 4	16	34.2	8.7
	Day 6	15	34.7	8.7
	14日目	13	40.1	7.4
	14日目/中止時	20	36.2	9.0
呼吸数 (回/分)	スクリーニング	20	52.4	11.9
	Day 1	20	47.9	8.0
	Day 2	17	46.7	8.9
	Day 3	16	44.4	13.2
	Day 4	16	46.3	11.9
	Day 6	15	41.8	11.0
	14日目	13	45.3	10.8
	14日目/中止時	20	44.8	9.6
体重 (g)	スクリーニング	20	1034.7	221.7
	Day 1	8	1036.1	251.3
	Day 2	7	1089.3	226.1
	Day 3	8	1114.5	212.4
	Day 4	6	1163.5	195.2
	Day 6	14	1077.9	207.0
	14日目	13	1152.3	219.1
	14日目/中止時	13	1152.3	219.1

CTD5.3.5.2-1 表12-20を改変

b) 水分摂取量及び尿量

日本人未熟児 PDA 患者における水分摂取量・尿量の要約統計量及び推移をそれぞれ表 2.7.6.9-36 及び図 2.7.6.9-3 に示した。

水分摂取量の推移は増加傾向であったが、尿量では一時的な減少がみられた。

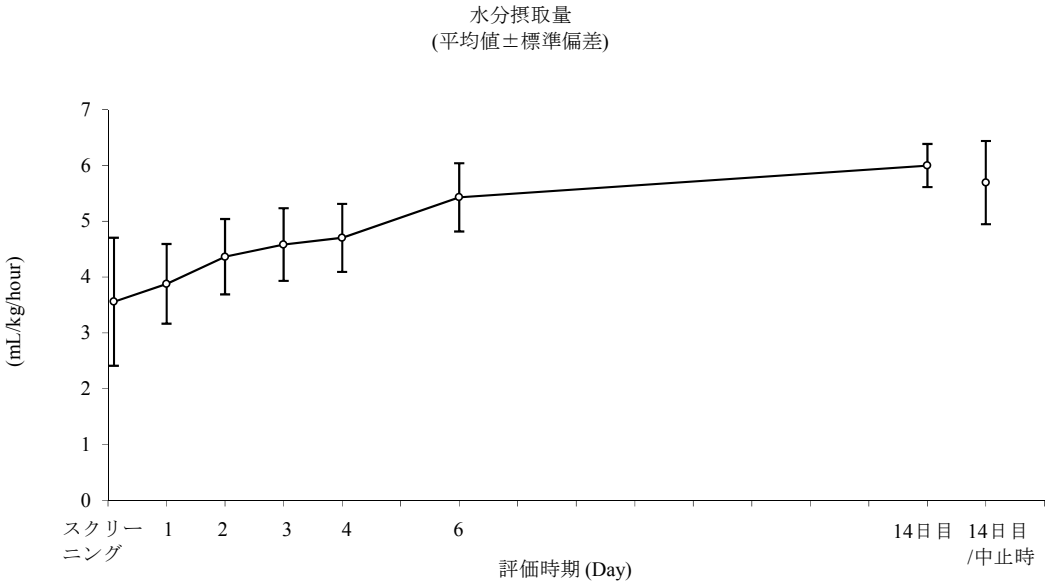
水分摂取量及び尿量に関連する有害事象では、「尿量減少」が 5 例（25.0%）に 5 件、「乏尿」が 3 例（15.0%）に 3 件、副作用では、「尿量減少」が 5 例（25.0%）に 5 件、「乏尿」が 3 例（15.0%）に 3 件であった。尿量減少を発現した症例で中止例はなかったが、乏尿を発現した 3 例のうち 1 例は当該事象により中止した（表 2.7.6.9-31）。

表 2.7.6.9-36　日本人未熟児 PDA 患者における水分摂取量及び尿量の要約統計量

項目		安全性解析対象集団		
		例数	平均値	標準偏差
水分摂取量 (mL/kg/hour)	スクリーニング	20	3.56	1.15
	Day 1	20	3.88	0.71
	Day 2	17	4.36	0.67
	Day 3	16	4.58	0.65
	Day 4	16	4.70	0.61
	Day 6	15	5.43	0.61
	14日目	13	6.00	0.38
	14日目/中止時	20	5.69	0.75
尿量 (mL/kg/hour)	スクリーニング	20	3.75	1.63
	Day 1	20	2.41	1.07
	Day 2	17	2.43	1.13
	Day 3	16	2.78	1.29
	Day 4	16	3.03	1.40
	Day 6	15	4.11	1.14
	14日目	13	4.45	0.88
	14日目/中止時	20	3.98	1.54

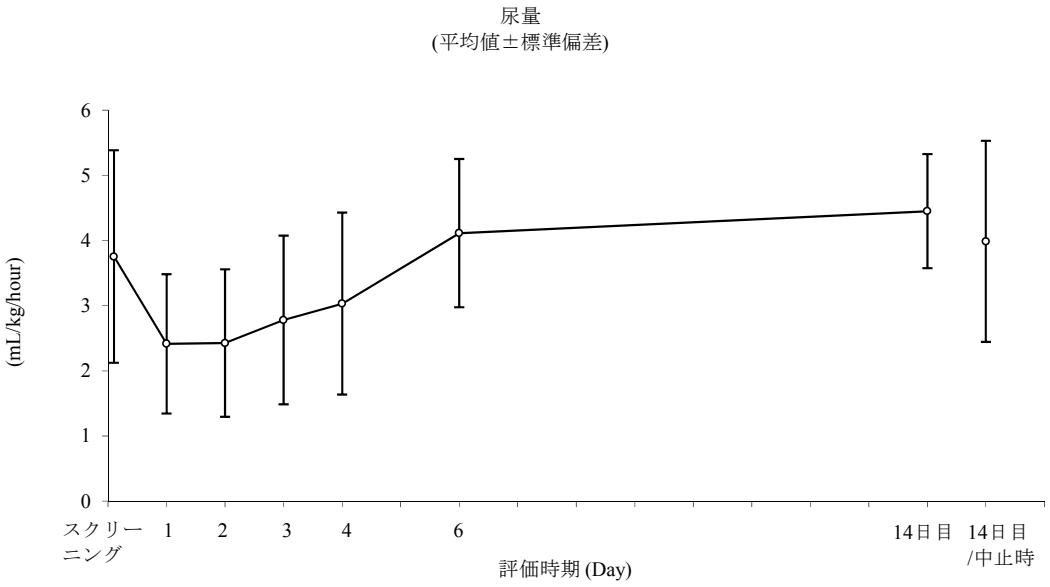
CTD5.3.5.2-1 表12-21を改変

図 2.7.6.9-3　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］

図 2.7.6.9-3　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（続き）



［CTD5.3.5.2-1 図 12-5 から引用］

c) 心臓超音波検査

日本人未熟児 PDA 患者における心臓超音波検査の要約統計量を表 2.7.6.9-37 に示した。

動脈管開存症の有無では、「無」の割合はスクリーニング時で 0.0%、Day 1 で 50.0%、Day 2 で 64.7%、Day 3 で 68.8%、Day 4 で 60.0%、Day 6 で 73.3%、14 日目で 92.3%、14 日目/中止時で 70.0%で、その割合は増加した。「有」の割合はスクリーニング時で 100.0%、Day 1 で 50.0%、Day 2 で 35.3%、Day 3 で 31.3%、Day 4 で 40.0%、Day 6 で 26.7%、14 日目で 7.7%、14 日目/中止時で 30.0%で、その割合は減少した。

動脈管最狭時直径、動脈管血流速度及び左肺動脈拡張期血流速度の解析は動脈管開存症「有」の患者のみを対象に行い、その結果を左房径/大動径比及び左心室拡張期径の解析結果と併せて以下に要約した。

動脈管最狭時直径（以下、平均値±標準偏差）では、スクリーニング時が 1.672 ± 0.628 mm、Day 1 が 1.050 ± 0.665 mm、Day 2 が 1.373 ± 0.376 mm、Day 3 が 1.044 ± 0.239 mm、Day 4 が 1.070 ± 0.350 mm、Day 6 が 1.027 ± 0.291 mm、14 日目が 1.200 mm（平均値）、14 日目/中止時が 1.364 ± 0.259 mm で、その値は治験薬投与後に減少した。

動脈管血流速度（以下、平均値±標準偏差）では、スクリーニング時が 144.120 ± 61.928 cm/sev、Day 1 が 138.600 ± 68.375 cm/sev、Day 2 が 166.167 ± 64.972 cm/sev、Day 3 が 196.800 ± 75.807 cm/sev、Day 4 が 181.000 ± 59.858 cm/sev、Day 6 が 182.000 ± 124.040 cm/sev、14 日目が 355.000 cm/sev（平均値）、14 日目/中止時が 240.277 ± 63.798 cm/sev で、その値は治験薬投与後に増加した。

左房径/大動径比（以下、平均値±標準偏差）では、スクリーニング時が 1.299±0.249、

Day 1 が 1.153±0.210、Day 2 が 1.191±0.212、Day 3 が 1.205±0.245、Day 4 が 1.115±0.225、Day 6 が 1.146±0.170、14 日目が 1.177±0.139、14 日目/中止時が 1.200±0.185 で、その値は治験薬投与後に減少した。

左心室拡張期径（以下、平均値±標準偏差）では、スクリーニング時が 12.86±1.31 mm、Day 1 が 12.71±1.52 mm、Day 2 が 12.42±1.75 mm、Day 3 が 12.22±3.07 mm、Day 4 が 13.01±1.49 mm、Day 6 が 12.88±1.57 mm、14 日目が 12.73±1.35 mm、14 日目/中止時が 12.61±1.48 mm で、その値に大きな変化はみられなかった。

左肺動脈拡張期血流速度（以下、平均値±標準偏差）では、スクリーニング時が 26.104±27.100 cm/sec、Day 1 が 9.755±7.616 cm/sec、Day 2 が 12.368±10.708 cm/sec、Day 3 が 11.356±7.256 cm/sec、Day 4 が 9.088±13.099 cm/sec、Day 6 が 5.900±7.006 cm/sec、14 日目が 11.700 cm/sec（平均値）、14 日目/中止時が 17.713±10.666 cm/sec で、その値は治験薬投与後に減少した。

また、心臓超音波検査の異常による中止例はなかった。

表 2.7.6.9-37　日本人未熟児 PDA 患者における心臓超音波検査の要約統計量

項目			安全性解析対象集団 (N=20)
スクリーニング	動脈管開存症の有無	無 有	0/20 (　0.0%) 20/20 (100.0%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数 平均値 ± 標準偏差	20 1.672 ± 0.628
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数 平均値 ± 標準偏差	20 144.120 ± 61.928
Day 1	動脈管開存症の有無	無 有	10/20 (50.0%) 10/20 (50.0%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数 平均値 ± 標準偏差	10 1.050 ± 0.665
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数 平均値 ± 標準偏差	10 138.600 ± 68.375
Day 2	動脈管開存症の有無	無 有	11/17 (64.7%) 6/17 (35.3%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数 平均値 ± 標準偏差	6 1.373 ± 0.376
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数 平均値 ± 標準偏差	6 166.167 ± 64.972
Day 3	動脈管開存症の有無	無 有	11/16 (68.8%) 5/16 (31.3%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数 平均値 ± 標準偏差	5 1.044 ± 0.239
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数 平均値 ± 標準偏差	5 196.800 ± 75.807

a：動脈管開存症有の被験者についてのみ実施。
CTD5.3.5.2-1 表12-22を改変

表 2.7.6.9-37　日本人未熟児 PDA 患者における心臓超音波検査の要約統計量（続き）

項目			安全性解析対象集団 (N=20)
Day 4	動脈管開存症の有無	無 有	9/15 (60.0%) 6/15 (40.0%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数 平均値 ± 標準偏差	6 1.070 ± 0.350
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数 平均値 ± 標準偏差	5 181.000 ± 59.858
Day 6	動脈管開存症の有無	無 有	11/15 (73.3%) 4/15 (26.7%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数 平均値 ± 標準偏差	3 1.027 ± 0.291
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数 平均値 ± 標準偏差	4 182.000 ± 124.040
14日目	動脈管開存症の有無	無 有	12/13 (92.3%) 1/13 (　7.7%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数 平均値 ± 標準偏差	1 1.200 ± -
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数 平均値 ± 標準偏差	1 355.000 ± -
14日目 /中止時	動脈管開存症の有無	無 有	14/20 (70.0%) 6/20 (30.0%)
	動脈管最狭時直径[a] (mm)	例数 平均値 ± 標準偏差	5 1.364 ± 0.259
	動脈管血流速度[a] (cm/sev)	例数 平均値 ± 標準偏差	6 240.277 ± 63.798

a：動脈管開存症有の被験者についてのみ実施。
CTD5.3.5.2-1 表12-22を改変

表 2.7.6.9-37　日本人未熟児 PDA 患者における心臓超音波検査の要約統計量（続き）

項目		安全性解析対象集団		
		例数	平均値	標準偏差
左房径/大動径比	スクリーニング	20	1.299	0.249
	Day 1	20	1.153	0.210
	Day 2	17	1.191	0.212
	Day 3	16	1.205	0.245
	Day 4	14	1.115	0.225
	Day 6	15	1.146	0.170
	14日目	13	1.177	0.139
	14日目/中止時	19	1.200	0.185
左心室拡張期径 (mm)	スクリーニング	20	12.86	1.31
	Day 1	20	12.71	1.52
	Day 2	17	12.42	1.75
	Day 3	16	12.22	3.07
	Day 4	14	13.01	1.49
	Day 6	15	12.88	1.57
	14日目	13	12.73	1.35
	14日目/中止時	20	12.61	1.48
左肺動脈拡張期血流速度[a] (cm/sec)	スクリーニング	20	26.104	27.100
	Day 1	10	9.755	7.616
	Day 2	6	12.368	10.708
	Day 3	5	11.356	7.256
	Day 4	6	9.088	13.099
	Day 6	4	5.900	7.006
	14日目	1	11.700	-
	14日目/中止時	6	17.713	10.666

a：動脈管開存症有の被験者についてのみ実施。
CTD5.3.5.2-1 表12-22を改変

d) 消化器症状、呼吸データ、頭蓋内超音波検査、肺出血及び肺高血圧症

(a) 消化器症状

日本人未熟児 PDA 患者における消化器症状の要約を表 2.7.6.9-38 に示した。

腹部膨満の有無では、「無」の割合はスクリーニング時で 90.0%、Day 4 で 93.8%、14 日目で 84.6%。14 日目/中止時で 85.0%、「有」の割合はスクリーニング時で 10.0%、Day 4 で 6.3%、14 日目で 15.4%、14 日目/中止時で 15.0%で、いずれの割合も大きな変化はみられなかった。

血便の有無では、「無」の割合はスクリーニング時、Day 4、14 日目及び 14 日目/中止時のいずれも 100.0%で、血便はなかった。

壊死性腸炎の有無では、「無」の割合はスクリーニング時、Day 4、14 日目及び 14 日目/中止時のいずれも 100.0%で、壊死性腸炎はなかった。

その他、臨床的に問題となる所見の有無では、「無」の割合はスクリーニング時で 100.0%、Day 4 で 93.8%、14 日目で 100.0%、14 日目/中止時で 95.0%、「有」の割合はスクリーニング時及び 14 日目でそれぞれ 0.0%、Day 4 で 6.3%、14 日目/中止時で 5.0%で、いずれの割合も大きな変化はみられなかった。

また、消化器症状による中止例は「胎便イレウス」であった（表 2.7.6.9-32）。

表 2.7.6.9-38　日本人未熟児 PDA 患者における消化器症状の要約

項目		安全性解析対象集団 (N=20)			
		スクリーニング	Day 4	14日目	14日目/中止時
		例数/n (%)	例数/n (%)	例数/n (%)	例数/n (%)
腹部膨満の有無	無	18/20 (90.0)	15/16 (93.8)	11/13 (84.6)	17/20 (85.0)
	有	2/20 (10.0)	1/16 (6.3)	2/13 (15.4)	3/20 (15.0)
血便の有無	無	20/20 (100.0)	16/16 (100.0)	13/13 (100.0)	20/20 (100.0)
	有	0/20 (0.0)	0/16 (0.0)	0/13 (0.0)	0/20 (0.0)
	該当なし	0/20 (0.0)	0/16 (0.0)	0/13 (0.0)	0/20 (0.0)
壊死性腸炎の有無	無	20/20 (100.0)	16/16 (100.0)	13/13 (100.0)	20/20 (100.0)
	有	0/20 (0.0)	0/16 (0.0)	0/13 (0.0)	0/20 (0.0)
BellのNECステージ分類[a]	Pre NEC	0	0	0	0
	Definite	0	0	0	0
	Advanced NEC	0	0	0	0
その他、臨床的に問題となる所見の有無	無	20/20 (100.0)	15/16 (93.8)	13/13 (100.0)	19/20 (95.0)
	有	0/20 (0.0)	1/16 (6.3)	0/13 (0.0)	1/20 (5.0)

a：壊死性腸炎有の被験者のみ実施。
CTD5.3.5.2-1 表12-23を改変

(b) 呼吸データ

日本人未熟児 PDA 患者における呼吸データの要約統計量を表 2.7.6.9-39 に示した。

酸素投与の有無では、「無」の割合はスクリーニング時及び Day 4 でそれぞれ 50.0%、14 日目で 46.2%、14 日目/中止時で 55.0%、「有」の割合はスクリーニング時及び Day 4 でそれぞれ 50.0%、14 日目で 53.8%、14 日目/中止時で 45.0%で、いずれの割合も大きな変化はみられなかった。

挿管の有無では、「無」の割合はスクリーニング時で 20.0%、Day 4 で 37.5%、14 日目で 61.5%、14 日目/中止時で 40.0%で、その割合は治験薬投与後に増加した。「有」の割合はスクリーニング時で 80.0%、Day 4 で 62.5%、14 日目で 38.5%、14 日目/中止時で 60.0%で、その割合は治験薬投与後に減少した。

換気方法では、同期式間欠的強制換気（SIMV）の割合はスクリーニング時で 80.0%、Day 4 で 50.0%、14 日目で 23.1%、14 日目/中止時で 45.0%で、その割合は減少傾向であった。HFO、CPAP、経鼻持続的気道陽圧法（NCPAP）、経鼻呼吸吸気変換方式気道陽圧法（NDPAP）及びその他の割合に大きな変化はみられなかった。

呼吸条件では、最高気道内圧（PIP）、呼気終末陽圧（PEEP）、呼吸回数（RR）、平均気道圧（MAP）、振幅（AMP）及びその他の値に大きな変化はみられなかった。

FiO_2（以下、平均値±標準偏差）では、スクリーニング時が 22.4±2.1%、Day 4 が 21.9±1.8%、14 日目が 23.3±5.2%、14 日目/中止時が 24.0±6.5%で、その割合に大きな変化はみられなかった。

SpO_2（以下、平均値±標準偏差）では、スクリーニング時が 94.9 ± 3.8%、Day 4 が 93.9 ± 4.1%、14 日目が 95.9 ± 3.8%、14 日目/中止時が 95.2 ± 4.9%で、その割合に大きな変化はみられなかった。

また、呼吸データに関連する中止例は「気胸」であったが、治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.6.9-30）。

表 2.7.6.9-39　日本人未熟児 PDA 患者における呼吸データの要約統計量

項目		安全性解析対象集団 (N=20)			
		スクリーニング	Day 4	14日目	14日目/中止時
酸素投与の有無	無	10/20 (50.0%)	8/16 (50.0%)	6/13 (46.2%)	11/20 (55.0%)
	有	10/20 (50.0%)	8/16 (50.0%)	7/13 (53.8%)	9/20 (45.0%)
挿管の有無	無	4/20 (20.0%)	6/16 (37.5%)	8/13 (61.5%)	8/20 (40.0%)
	有	16/20 (80.0%)	10/16 (62.5%)	5/13 (38.5%)	12/20 (60.0%)
換気方法	HFO	0/20 (0.0%)	1/16 (6.3%)	1/13 (7.7%)	2/20 (10.0%)
	SIMV	16/20 (80.0%)	8/16 (50.0%)	3/13 (23.1%)	9/20 (45.0%)
	CPAP	0/20 (0.0%)	0/16 (0.0%)	0/13 (0.0%)	0/20 (0.0%)
	NCPAP	0/20 (0.0%)	0/16 (0.0%)	1/13 (7.7%)	1/20 (5.0%)
	NDPAP	2/20 (10.0%)	4/16 (25.0%)	3/13 (23.1%)	3/20 (15.0%)
	その他[a]	2/20 (10.0%)	2/16 (12.5%)	2/13 (15.4%)	2/20 (10.0%)
	その他[b]	0/20 (0.0%)	1/16 (6.3%)	0/13 (0.0%)	0/20 (0.0%)
	その他[c]	0/20 (0.0%)	0/16 (0.0%)	2/13 (15.4%)	2/20 (10.0%)
	その他[d]	0/20 (0.0%)	0/16 (0.0%)	1/13 (7.7%)	1/20 (5.0%)

その他[a]=BiPhasic、その他[b]=IMV+HFV、その他[c]=SiPAP、その他[d]=nasal high flow
CTD5.3.5.2-1 表12-24を改変

表 2.7.6.9-39　日本人未熟児 PDA 患者における呼吸データの要約統計量（続き）

項目			安全性解析対象集団 (N=20)			
			スクリーニング	Day 4	14日目	14日目/中止時
呼吸条件(設定値)	PIP (cmH_2O)	例数	17	11	7	12
		平均値 ± 標準偏差	13.89 ± 3.26	13.39 ± 3.46	10.59 ± 5.87	12.84 ± 5.28
	PEEP (cmH_2O)	例数	20	15	11	17
		平均値 ± 標準偏差	4.94 ± 0.76	5.59 ± 1.41	5.25 ± 1.59	5.52 ± 1.37
	RR (回/分)	例数	16	9	4	10
		平均値 ± 標準偏差	35.69 ± 9.95	29.11 ± 11.87	33.75 ± 9.46	37.70 ± 7.72
	MAP (cmH_2O)	例数	6	7	3	6
		平均値 ± 標準偏差	7.45 ± 1.96	7.03 ± 1.38	8.80 ± 1.11	8.93 ± 0.79
	AMP	例数	0	1	1	1
		平均値 ± 標準偏差	-	20.0 ± -	27.0 ± -	27.0 ± -
	その他[e]	例数	1	0	0	1
		平均値 ± 標準偏差	5.50 ± -	-	-	5.50 ± -
	その他[f]	例数	1	0	0	0
		平均値 ± 標準偏差	0.30 ± -	-	-	-

その他[e]=VG(mL)、その他[f]=吸気時間(秒)
CTD5.3.5.2-1 表12-24を改変

表 2.7.6.9-39　日本人未熟児 PDA 患者における呼吸データの要約統計量（続き）

項目		安全性解析対象集団 (N=20)			
		スクリーニング	Day 4	14日目	14日目/中止時
FiO_2 (%)	例数	20	16	13	20
	平均値 ± 標準偏差	22.4 ± 2.1	21.9 ± 1.8	23.3 ± 5.2	24.0 ± 6.5
SpO_2 (%)	例数	20	16	13	20
	平均値 ± 標準偏差	94.9 ± 3.8	93.9 ± 4.1	95.9 ± 3.8	95.2 ± 4.9

CTD5.3.5.2-1 表12-24を改変

(c) 頭蓋内超音波検査、肺出血及び肺高血圧症

日本人未熟児 PDA 患者における頭蓋内超音波検査、肺出血及び肺高血症の要約を表 2.7.6.9-40 に示した。

頭蓋内超音波検査では、頭蓋内出血「無」の割合はスクリーニング時で 95.0%、Day 4 及び 14 日目でそれぞれ 100.0%、14 日目/中止時で 94.7%、「有」の割合はスクリーニング時で 5.0%、Day 4 及び 14 日目でそれぞれ 0.0%、14 日目/中止時で 5.3%で、いずれの割合も大きな変化はみられなかった。Papile 分類では、スクリーニング時に Garde I が 1 例、14 日目/中止時に Grade III が 1 例であった。その他、臨床的に問題となる所見の有無では、「無」の割合はスクリーニング時、Day 4、14 日目及び 14 日目/中止時でそれぞれ 100.0%であった。

肺出血では、肺出血「無」の割合はスクリーニング時で 95.0%、Day 4 で 93.8%、14 日目で 92.3%、14 日目/中止時で 95.0%、「有」の割合はスクリーニング時で 5.0%、Day 4 で 6.3%、14 日目で 7.7%、14 日目/中止時で 5.0%で、いずれの割合も大きな変化はみられなかった。

肺高血圧症では、治療を必要とする肺高血圧症「無」の割合はスクリーニング時、Day 4、14 日目及び 14 日目/中止時でそれぞれ 100.0%であった。

また、これらの検査・事象による中止例は「頭蓋内出血」で、当該症例は頭蓋内出血の 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（表 2.7.6.9-29）。

表 2.7.6.9-40　日本人未熟児 PDA 患者における頭蓋内超音波検査、肺出血及び肺高血症の要約

項目			安全性解析対象集団 (N=20)			
			スクリーニング 例数/n (%)	Day 4 例数/n (%)	14日目 例数/n (%)	14日目/中止時 例数/n (%)
頭部超音波検査	頭蓋内出血の有無	無	19/20 (95.0)	15/15 (100.0)	12/12 (100.0)	18/19 (94.7)
		有	1/20 (5.0)	0/15 (0.0)	0/12 (0.0)	1/19 (5.3)
	Papile分類[a]	Grade I	1	0	0	0
		Grade II	0	0	0	0
		Grade III	0	0	0	1
		Grade IV	0	0	0	0
	その他、臨床的に問題となる所見の有無	無	20/20 (100.0)	15/15 (100.0)	12/12 (100.0)	19/19 (100.0)
		有	0/20 (0.0)	0/15 (0.0)	0/12 (0.0)	0/19 (0.0)
肺出血	肺出血の有無	無	19/20 (95.0)	15/16 (93.8)	12/13 (92.3)	19/20 (95.0)
		有	1/20 (5.0)	1/16 (6.3)	1/13 (7.7)	1/20 (5.0)
肺高血圧症	治療を必要とする肺高血圧症の有無	無	20/20 (100.0)	15/15 (100.0)	13/13 (100.0)	20/20 (100.0)
		有	0/20 (0.0)	0/15 (0.0)	0/13 (0.0)	0/20 (0.0)

a：頭蓋内出血有の被験者のみ実施。
CTD5.3.5.2-1 表12-25を改変

(5) 安全性の結論

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。

7) 薬物動態

日本人未熟児 PDA 患者における血漿中イブプロフェン濃度の要約統計量を表 2.7.6.9-41 に示した。

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。

表 2.7.6.9-41　日本人未熟児 PDA 患者における血漿中イブプロフェン濃度の要約統計量

項目			薬物動態解析対象集団
血漿中イブプロフェン濃度 (μg/mL)	1回目投与終了後1時間	例数 平均値 ± 標準偏差	18 37.04 ± 6.540
	2回目投与直前	例数 平均値 ± 標準偏差	17 24.29 ± 6.060
	3回目投与直前	例数 平均値 ± 標準偏差	15 25.46 ± 10.61
	3回目投与終了後72時間	例数 平均値 ± 標準偏差	13 11.66 ± 9.787

CTD5.3.5.2-1 表11-16を改変

2.7.6.10 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）

.....5.3.5.4-1

外国人未熟児を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験の概要を表 2.7.6.10-1 に、試験スケジュールを表 2.7.6.10-2 に示した。

表 2.7.6.10-1　試験の概要

項目	内容
試験の標題	早産児におけるイブプロフェンの予防投与：頭蓋内出血、白質軟化症及び動脈管開存症に対する影響
試験番号	FCR-00-01/CB88B
試験の目的	早産児の生後 6 時間以内にイブプロフェン D,L-リシンを予防的に静脈内投与したときの安全性をプラセボと比較する。
試験デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検、群間比較、多施設共同試験、第 III 相試験
対象	［選択基準］ 1) 在胎期間が 30 週以下の者 2) 生後 6 時間未満の者 3) 親の同意が得られた者 ［除外基準］ 1) 主な先天性奇形を有した者 2) 染色体異常を有した者 3) 重度の先天性母胎感染又は先天性胎児水腫を有した者 4) 出産 3 日前に腎毒性薬物（アミノグリコシド系）を母親に使用された者 5) 出生時から脳室内出血又は嚢胞性白質軟化症が認められた者［試験薬投与前から検出可能（初回頭蓋内超音波検査により）］ 6) 明らかな神経系不全［痙攣、無緊張症、窒息（5 分アプガースコア<5)］ 7) ショック又は生命を脅かす感染が認められた者 8) イブプロフェン投与が禁忌の者 － 血小板数<60,000/mm^3 の者 － 臍帯血から高ビリルビン血症が認められた者 － 穿刺部位から血液の滲出といった出血傾向が認められた者
試験薬	・イブプロフェン D,L-リシン ・プラセボ
用法・用量	・イブプロフェン D,L-リシン：イブプロフェン D,L-リシンを 3 回（生後 6 時間以内にイブプロフェン量として 10 mg/kg、その 24 時間後、48 時間後にそれぞれ 5mg/kg）静脈内投与した。 ・プラセボ：イブプロフェン D,L-リシンと同様に、プラセボを 3 回静脈内投与した。
投与回数	3 回

表 2.7.6.10-1　試験の概要（続き）

項目	内容
前治療法及び併用療法	人口換気を受けている未熟児で、割付後に動脈管が開存した状態の場合、インドメタシン（0.2 mg/kg を 12 時間間隔で 3 回投与）又はイブプロフェン D,L-リシン（初回 10 mg/kg、その後 24 時間間隔で 5 mg/kg を 2 回投与）を救済治療として使用した。救済治療により動脈管が閉鎖しない場合、新生児科医が外科的閉鎖又は代替療法の使用を判断した。 水分は標準的なガイドラインに従い与えた。実施医療機関の計画に従い、換気及び体外からのサーファクタント療法を行った。 フロセミドは、プロスタグランジン代謝と相互作用するため、生後 1 週間の間、併用禁止とした。ドパミン及びドブタミンの用量と投与時刻を記録した。
症例数	目標症例数　：320 例（1 群 160 例） 解析対象例数：433 例（イブプロフェン D,L-リシン：215 例、プラセボ：218 例）
評価項目／基準	［有効性主要評価項目］ ・試験開始後 14 日以内に救済治療を必要とした未熟児の割合（14 日以内の死亡例及び脱落例を含む） ・試験開始後 14 日以内に救済治療を必要とした未熟児の割合 ・試験開始後 28 日以内に救済治療を必要とした未熟児の割合（28 日以内の死亡例及び脱落例を含む場合） ・試験開始後 28 日以内に救済治療を必要とした未熟児の割合 ［有効性関連評価項目］ ・治療開始時の日齢 ・救済治療の種類（薬剤名、結紮術） ・初回治療後 3 時間以内における SaO_2 及び FiO_2 ・救済治療、死亡又は脱落に関する生存時間解析 ［安全性評価項目］ 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 ［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、死亡
統計解析法	すべての変数は ITT 解析対象集団で解析した。有効性主要評価項目は救済治療を必要とした症例の割合とした。14 日以内に死亡及び脱落した症例を考慮した解析を有効性主要解析として行い、施設を要因としたロジスティック回帰分析に基づいて、カイ二乗検定を用いて解析した。治療群、出生時体重（0-750 g、751-1000 g、>1000 g）、在胎期間（<28 週、≥28 週）、性別、HFOV 使用の有無、体重減少の最大値及び施設を要因としたロジスティック回帰分析を用いて、救済治療を必要とした症例の割合の確認解析を行った。28 日以内の場合も同様に解析した。 治療開始時の日齢は Wilcoxon の順位和検定を用いて解析した。救済治療の種類（インドメタシン、イブプロフェン、アセチルサリチル酸リシン）によって救済治療を必要とした症例の割合は、CMH 検定を用いて比較した。初回治療後 3 時間以内における SaO_2 及び FiO_2 の解析には、Wilcoxon の順位和検定を用いた。 14 日以内の救済治療、死亡又は脱落した症例に関する生存解析を log　rank 検定を用いて行った。生後 6 時間以内に初回投与を受けた症例における有効性の追加解析を行った。
治験実施医療機関	7 施設
治験実施期間	19[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

表 2.7.6.10-2　試験スケジュール

Procedure/ Assessment	Baseline[a] (Day of Life 1 [< 6 Hours])	Day of Life 1	Day of Life 3	Day of Life 3/4	Day of Life 7	Days of Life 1 - 7, 14	Days of Life 1-4	Days of Life 1 - 28	Day of Life 28	Follow-Up[b]
Infant Eligibility Criteria	X									
Infant Demographic Data	X									
Infant Medications								X		
Prenatal Treatment	X									
Rescue Assessment								X		
SaO_2/FiO_2 Monitoring		X[c]								
Hematology and Renal Function Parameters	X		X		X					
Serum Bilirubin	X		X		X					
Renal Output and Fluid Intake							X			
Liver Enzymes								X[d]		
Respiratory Function							X		X	
Vital Signs						X			X	
Echocardiogram[e]	X			X	X[f]					
Cranial Ultrasound									X	X
Daily Fluid Intake and Urine Measures							X			
ROP, BPD, PVL, Death										X
Adverse Event Monitoring	Adverse events were reported from six hours of life through 30 days after the last dose of study drug or day of life 30 for infants in the placebo group.									

ROP = retinopathy of prematurity; BPD = bronchopulmonary dysplasia, PVL = periventricular leukomalacia

a Baseline was prior to the first dose of study drug.

b Follow-up was at 36 weeks adjusted gestational age ± 7 days, at time of transfer from facility, time of discharge, or at death.

c Within three hours of the first dose of study drug.

d Collected at Weeks 1, 2, 3, and 4 of life.

e An additional echocardiogram was performed if a second nonrandomized rescue treatment was given or whenever there was suspicion that the ductus had reopened after closure.

f At the 7th or 8th day of life.

［CTD5.3.5.4-1 Table 1 から引用］

1) 症例の内訳

症例の内訳を表 2.7.6.10-3 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 ITT 解析対象集団はそれぞれ 215 例及び 218 例、中止例（3 回投与されなかった又は 28 日間観察されなかった）はそれぞれ 65 例（30.2%）及び 76 例（34.9%）であった。

最も多い中止理由はいずれの群においても「その他」であった。

表 2.7.6.10-3　症例の内訳

項目	イブプロフェン D,L-リシン	プラセボ
ITT 解析対象集団(N)	215	218
	n(%)	n(%)
中止理由 [a]	65(30.2)	76(34.9)
有害事象	6(2.8)	4(1.8)
医師による中止	10(4.7)	18(8.3)
死亡	12(5.6)[b]	16(7.3) [c]
その他	37(17.2)	38(17.4)

a：主な中止理由

b：2 例の未熟児（被験者[redacted]、[redacted]）は 28 日間中に死亡したが、主な中止理由はそれぞれ「その他（おそらく IVH）」及び「有害事象（新生児脳室内出血）」であった。

c：5 例の未熟児（被験者[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）は 28 日間中に死亡したが、主な中止理由は「医師による中止（被験者[redacted]［IVH Grade 4］、被験者[redacted]［敗血症性ショックに伴う極めて不良な一般状態］、被験者[redacted]［生後 2 日目における PDA による結紮］）」、「有害事象（被験者[redacted]［IVH Grade 2］、被験者[redacted]［新生児脳室内出血］）」であった。

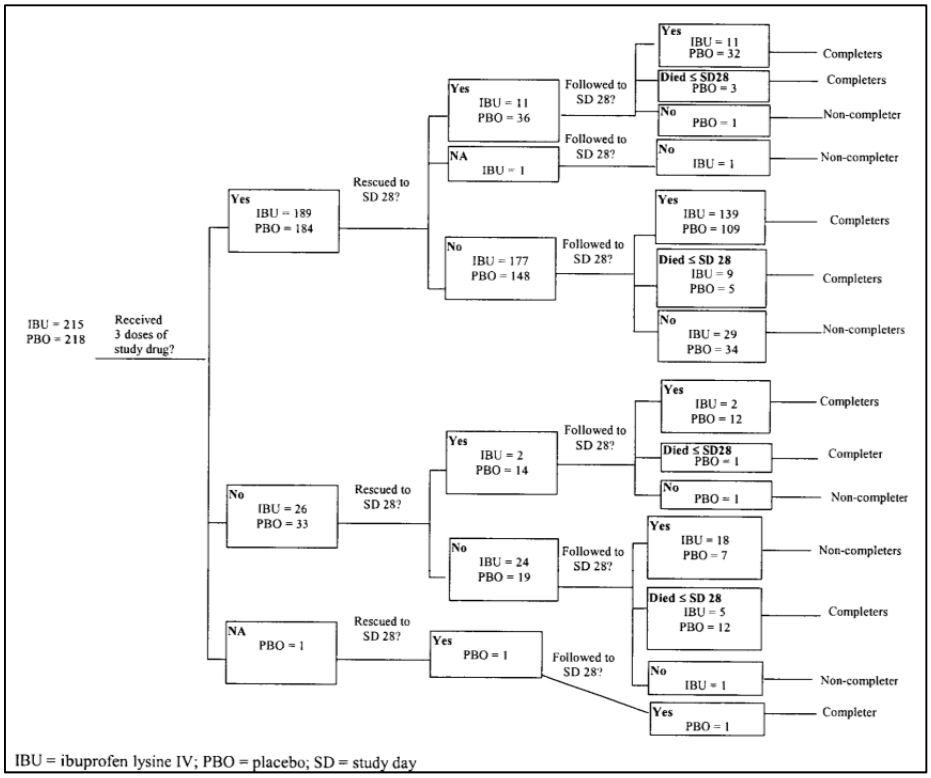
CTD5.3.5.4-1 Table 3 を改変

次に、完了例の内訳を図 2.7.6.10-1 に示した。完了例は「1 a)試験薬を 3 回すべて投与された、又は 1 b)無作為化後、28 日間中に救済された又は死亡した、及び 2)死亡例を除き、28 日間観察された被験者」と定義した。重要な適格性基準を満たさない及び／又は治験実施計画書からの重要な逸脱の場合は、完了例から除外した（CTD5.3.5.4-1 第 10.1 項）。

イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における完了例はそれぞれ 166 例（77.2%）及び 175 例（80.3%）であった。

中止した症例（表 2.7.6.10-3）は、「3 回投与されなかった症例（イブプロフェン D,L-リシン群：26 例、プラセボ群：33 例）」「3 回投与され、死亡した症例（イブプロフェン D,L-リシン群：9 例、プラセボ群：5 例）」又は「3 回投与されたが、救済又は 28 日間観察されなかった症例（イブプロフェン D,L-リシン群：29 例、プラセボ群：34 例）」であった。さらに、「3 回投与され、救済され、死亡した症例」がプラセボ群で 3 例、「3 回投与され、救済されたが、28 日間観察されなかった症例」がプラセボ群で 1 例、「救済状況が不明のため中止した症例」がイブプロフェン D,L-リシン群で 1 例であった。

図 2.7.6.10-1　完了例の内訳



［CTD5.3.5.4-1 Figure 1 から引用］

2) 人口統計学的特性

外国人未熟児における人口統計学的特性の要約統計量を表 2.7.6.10-4 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人口統計学的特性は類似していた。イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における出生時体重、在胎期間及び性別に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.10-4　外国人未熟児における人口統計学的特性の要約統計量

項目	投与群	
	イブプロフェン D,L-リシン(N=215)	プラセボ (N=218)
出生時体重(g)		
平均値(標準偏差)	1046.7(313.9)	1064.6(323.0)
在胎期間(週)		
<27[n(%)]	51(23.7)	52(23.9)
27-<29[n(%)]	84(39.1)	87(39.9)
29-<31[n(%)]	80(37.2)	78(35.8)
利用できず	0	1(0.5)
平均値(標準偏差)	28.1(1.7)	28.1(1.6)
性別[n(%)]		
男性	109(50.7)	115(52.8)
女性	106(49.3)	103(47.2)

CTD5.3.5.4-1 Table 5 を改変

3) 用量

外国人未熟児における用量の要約統計量を表 2.7.6.10-5 に示した。

1 回目、2 回目及び 3 回目のイブプロフェンの用量（以下、平均値±標準偏差）はそれぞれ 10.3±3.1、5.2±1.8 及び 5.2±1.6 mg であった。

表 2.7.6.10-5　外国人未熟児における用量の要約統計量

投与群		用量(mg)		
		初回	2 回目	3 回目
イブプロフェン D,L-リシン	平均値	10.3	5.2	5.2
	標準偏差	3.1	1.8	1.6
	例数	207	193	183

CTD5.3.5.4-1 Appendix Table 16 を改変

4) 有効性

(1) 有効性主要評価項目

外国人未熟児における救済治療を必要とした未熟児の割合を表 2.7.6.10-6 に示した。

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、死亡又は脱落した未熟児の割合（14.4%）はプラセボ群（31.2%）に比し有意に低値、また試験開始後 28 日以内に救済治療、死亡又は脱落した未熟児の割合（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-リシン群における 14 日以内に救済治療を必要とした未熟児の割合（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 28 日以内に救済治療を必要とした未熟児の割合（6.1%）もプラセボ群（23.4%）に比し有意に低値であった。

表 2.7.6.10-6　外国人未熟児における救済治療を必要とした未熟児の割合

項目		イブプロフェン D,L-リシン (N=215) n(%)	プラセボ (N=218) n(%)	P 値
試験開始後 14 日以内に救済、死亡又は脱落した症例(合計)		31(14.4)	68(31.2)	<0.0001[a] <0.0001[b]
試験開始後 28 日以内に救済、死亡又は脱落した症例(合計)		58(27.0)	102(46.8)	<0.0001[a] <0.0001[b]
内訳	救済治療を必要とした症例:14 日	12(5.6)[c]	46(21.1)	<0.0001[a] <0.0001[b]
	救済治療を必要とした症例:28 日	13(6.1)[c]	51(23.4)	<0.0001[a] <0.0001[b]
	死亡した症例(死亡前に救済治療なし):14 日	11(5.1)	15(6.9)	
	死亡した症例(死亡前に救済治療なし):28 日	14(6.5)	17(7.8)	
	脱落した症例(脱落前に救済治療なし):14 日	8(3.7)	7(3.2)	
	脱落した症例(脱落前に救済治療なし):28 日	31(14.4)	34(15.6)	

a：施設を要因とするロジスティック回帰に基づく χ^2 検定

b：治療群、施設、出生時体重(0-750 g、751-1000 g、> 1000 g)、在胎期間(<28 週、≥28 週)、性別、HFOV の使用の有無及び体重減少の最大値を要因とするロジスティック回帰分析

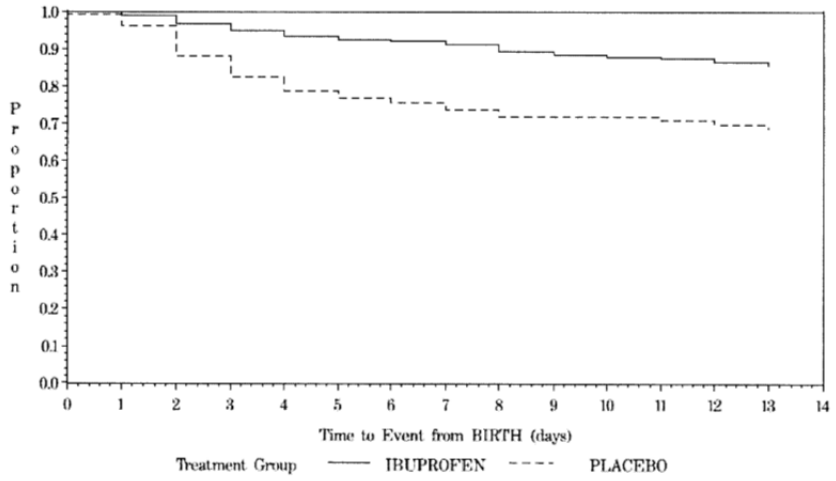
c：分母は 214 例

CTD5.3.5.4-1 Table 6 を改変

次に、外国人未熟児における 14 日以内に救済治療、死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移を図 2.7.6.10-2 に示した。

イブプロフェン D,L-リシン群における 14 日期間中に救済、死亡又は脱落しなかった症例の割合、初回救済治療を受けた時の年齢、及び修正在胎期間 36 週時点までの救済又は死亡しなかった症例の割合はプラセボ群に比し有意に高値であった（図 2.7.6.10-2、CTD5.3.5.4-1 Appendix Figure 2 及び Figure 3）。

図 2.7.6.10-2　外国人未熟児における 14 日以内に救済治療、
死亡又は脱落しなかった症例の割合の推移



Note: Median Study Day 1 age is 0 days. Curves ending at proportion > 0 show the remaining percentage of infants censored.
Log-rank p-value is < 0.0001.
［CTD5.3.5.4-1 Figure 2 から引用］

(2) 有効性関連評価項目

28 日以内に救済治療を必要とした外国人未熟児における初回救済治療開始時年齢の要約統計量を表 2.7.6.10-7 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初回投与後 28 日以内に救済治療を必要とした未熟児の初回救済治療開始時年齢に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.10-7　28 日以内に救済治療を必要とした外国人未熟児における
初回救済治療開始時年齢の要約統計量

初回救済治療開始時年齢(日)	イブプロフェン D,L-リシン (N=13)	プラセボ (N=51)	P 値 [a]
平均値(標準偏差)	6.4(4.7)	5.1(4.7)	>0.10

a：Wilcoxon 順位和検定
CTD5.3.5.4-1 Table 7 を改変

28 日以内に救済治療を必要とした外国人未熟児における救済治療別症例の割合を表 2.7.6.10-8 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インドメタシン、イブプロフェン又はアセチルサリチル酸リシンによる救済治療を受けた症例の割合に有意な差はなかったが、イブプロフェン D,L-リシン群における外科的結紮術を受けた症例の割合はプラセボ群に比し有意に高値であった。

表 2.7.6.10-8　28 日以内に救済治療を必要とした外国人未熟児における救済治療別症例の割合

救済治療の種類	イブプロフェン D,L-リシン(N=13) n(%)	プラセボ (N=51) n(%)	P 値 [a]
インドメタシン、イブプロフェン又はアセチルサリチル酸リシン	13(100.0)	48(94.1)	>0.10
インドメタシン	7(53.8)	31(60.8)	
イブプロフェン	8(61.5)	19(37.3)	
アセチルサリチル酸リシン	1(7.7)	6(11.8)	
外科的結紮術	6(46.2)	10(19.6) [b]	0.0221

a：CMH 検定

b：3 例の被験者は事前の医療的救済なしに外科的結紮術を施行。

CTD5.3.5.4-1 Table 8 を改変

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 SaO_2 及び FiO_2 に有意な差は認められなかった。

イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における初回投与後 3 時間までの SaO_2（以下、平均値）はそれぞれ 94.3～94.5%及び 94.5～94.6%、初回投与後 3 時間までの FiO_2（以下、平均値）はそれぞれ 32.5～35.3%及び 32.3～35.0%であった。

(3) 統計解析上の論点

a) 共変量による調整

出生時体重（0-750 g、751-1000 g、>1000 g）、在胎期間（<28 週、≥28 週）、性別、HFOV の使用の有無、体重減少の最大値、又は施設を共変量とし、有効性主要評価項目の確認分析を行った。解析結果は有効性主要解析の結果と一致した。

b) 患者の「有効性評価の部分集団」の使用

生後 6 時間以内に初回投与を受けた未熟児における有効性の追加解析を行った。イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における生後 6 時間以内に初回投与を受けた未熟児はそれぞれ 162 例及び 169 例であった。解析結果は有効性主要解析の結果と一致した。

c) 部分集団の検討

出生時体重（0-750 g、751-1000 g、>1000 g）、在胎期間（<28 週、≥28 週）、性別、HFOV 使用の有無、体重減少の最大値、又は施設を共変量とし、有効性主要評価項目の確認分析を行った。共変量による調整後の結論は不変であった。

生後 6 時間以内に初回投与を受けた未熟児における有効性評価項目の追加解析を行った。解析結果は有効性主要解析と一致した。

(4) 有効性の結論

イブプロフェン D,L-リシン群における 14 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 SaO_2 及び FiO_2 に有意な差はなかった。

以上より、生後 6 時間以内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。

5) 安全性

(1) 有害事象

外国人未熟児における非重篤で重要な有害事象の要約を表 2.7.6.10-9 に、壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血発現率を表 2.7.6.10-10 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非重篤で重要な有害事象発現例数（発現率）はそれぞれ 202 例（94.0%）及び 206 例（94.5%）で、そ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重い重症度による非重篤で重要な有害事象発現率並びに壊死性腸炎、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認められなかったが、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が認められた。因果関係別非重篤で重要な有害事象発現例数（発現率）は、「関連の可能性あり」でそれぞれ 7 例（3.5%）及び 1 例（0.5%）、「おそらく関連なし」ではそれぞれ 76 例（37.6%）及び 14 例（6.8%）、「関連なし」ではそれぞれ 119 例（58.9%）及び 191 例（92.7%）であった。

頻度の高い SOC 別有害事象（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≥10%）は、「胃腸障害（25.1% vs 19.3%」「肝胆道系障害（72.6% vs 77.5%）」「感染症および寄生虫症（27.0% vs 25.7%）」「臨床検査（18.1% vs 19.7%）」「代謝および栄養障害（10.2% vs 11.0%）」「妊娠、産褥および周産期の状態（11.2% vs 7.3%）」「呼吸器、胸郭および縦隔障害（11.2% vs 17.4%）」「血管障害（18.1% vs 11.5%）」であった。

イブプロフェン D,L-リシン群がプラセボ群に比し高率（5%以上）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。

表 2.7.6.10-9　外国人未熟児における非重篤で重要な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェンD,L-リシン(N=215)	プラセボ(N=218)
非重篤で重要な有害事象発現例数	202(94.0)	206(94.5)
血液およびリンパ系障害	1(0.5)	2(0.9)
新生児貧血	0(0.0)	1(0.5)
新生児血小板減少症	1(0.5)	0(0.0)
出血性素因	0(0.0)	1(0.5)
心臓障害	3(1.4)	1(0.5)
新生児頻脈	2(0.9)	1(0.5)
新生児徐脈	1(0.5)	0(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	5(2.3)	5(2.3)
先天性脈絡叢嚢胞	1(0.5)	4(1.8)
心房中隔欠損症	1(0.5)	0(0.0)
先天性嚢胞肺	1(0.5)	0(0.0)
心室中隔欠損症	1(0.5)	0(0.0)
右胸心	0(0.0)	1(0.5)
異所性腎	1(0.5)	0(0.0)
内分泌障害	3(1.4)	6(2.8)
甲状腺機能低下症	3(1.4)	6(2.8)
胃腸障害	54(25.1)	42(19.3)
腹部膨満	14(6.5)	13(6.0)
新生児壊死性腸炎	14(6.5)	9(4.1)
胃食道逆流性疾患	7(3.3)	9(4.1)
機能性胃腸障害	5(2.3)	2(0.9)
胃出血	2(0.9)	4(1.8)

表 2.7.6.10-9　外国人未熟児における非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェンD,L-リシン(N=215)	プラセボ(N=218)
胎便イレウス	3(1.4)	1(0.5)
消化不良	1(0.5)	2(0.9)
鼠径ヘルニア	2(0.9)	1(0.5)
消化管運動低下	2(0.9)	1(0.5)
血便排泄	1(0.5)	1(0.5)
乳児嘔吐	2(0.9)	0(0.0)
便秘	1(0.5)	0(0.0)
新生児下痢	1(0.5)	0(0.0)
出血性胃炎	1(0.5)	0(0.0)
食道出血	1(0.5)	0(0.0)
吐き戻し	0(0.0)	1(0.5)
臍ヘルニア	0(0.0)	1(0.5)
胎便栓症候群	1(0.5)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(1.9)	5(2.3)
医療機器関連合併症	3(1.4)	0(0.0)
ヘルニア	1(0.5)	1(0.5)
注射部位血栓	0(0.0)	1(0.5)
浮腫	0(0.0)	1(0.5)
疼痛	0(0.0)	1(0.5)
体温調節障害	0(0.0)	1(0.5)
肝胆道系障害	156(72.6)	169(77.5)
新生児高ビリルビン血症	156(72.6)	169(77.5)
感染症および寄生虫症	58(27.0)	56(25.7)
新生児敗血症	18(8.4)	10(4.6)
新生児感染	12(5.6)	11(5.0)
眼感染	4(1.9)	10(4.6)
新生児カンジダ感染	6(2.8)	5(2.3)
医療機器関連敗血症	7(3.3)	4(1.8)
ブドウ球菌感染	5(2.3)	4(1.8)
気道感染	3(1.4)	5(2.3)
皮膚真菌感染	4(1.9)	1(0.5)
鼻炎	2(0.9)	2(0.9)
大腸菌感染	1(0.5)	3(1.4)
カンジダ性おむつ皮疹	1(0.5)	1(0.5)
真菌感染	1(0.5)	1(0.5)
上気道感染	0(0.0)	2(0.9)
皮膚カンジダ	0(0.0)	2(0.9)
細菌感染	0(0.0)	2(0.9)
アスペルギルス感染	1(0.5)	0(0.0)
医療機器関連感染	0(0.0)	1(0.5)
蜂巣炎	0(0.0)	1(0.5)

表 2.7.6.10-9　外国人未熟児における非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン D,L-リシン(N=215)	プラセボ (N=218)
耳感染	1(0.5)	0(0.0)
細菌性眼感染	0(0.0)	1(0.5)
ブドウ球菌眼感染	1(0.5)	0(0.0)
敗血症性塞栓	1(0.5)	0(0.0)
新生児尿路感染症	0(0.0)	1(0.5)
真菌性消化管感染	0(0.0)	1(0.5)
皮膚細菌感染	1(0.5)	0(0.0)
細菌性気道感染	0(0.0)	1(0.5)
クロストリジウム感染	0(0.0)	1(0.5)
傷害、中毒および処置合併症	3(1.4)	6(2.8)
輸血反応	1(0.5)	1(0.5)
肝血腫 [a]	1(0.5)	0(0.0)
上腕骨骨折	0(0.0)	1(0.5)
正中神経損傷	0(0.0)	1(0.5)
熱傷	0(0.0)	1(0.5)
皮膚化学熱傷	0(0.0)	1(0.5)
皮膚損傷	1(0.5)	0(0.0)
下肢骨折	0(0.0)	1(0.5)
臨床検査	39(18.1)	43(19.7)
血中ブドウ糖増加	13(6.0)	14(6.4)
血中ブドウ糖減少	10(4.7)	14(6.4)
尿量減少	8(3.7)	2(0.9)
血中カルシウム減少	5(2.3)	4(1.8)
血小板数減少	2(0.9)	5(2.3)
血中カリウム増加	0(0.0)	4(1.8)
細菌検査陽性	2(0.9)	2(0.9)
血中ナトリウム減少	3(1.4)	0(0.0)
血中ナトリウム増加	1(0.5)	2(0.9)
血中ビリルビン増加	1(0.5)	1(0.5)
心雑音	2(0.9)	0(0.0)
血中クレアチニン増加	0(0.0)	1(0.5)
血中尿素増加	0(0.0)	1(0.5)
尿中血	1(0.5)	0(0.0)
C-反応性蛋白増加	1(0.5)	0(0.0)
心拍出量低下	1(0.5)	0(0.0)
直接クームス試験陽性	0(0.0)	1(0.5)
便潜血陽性	1(0.5)	0(0.0)
酸素飽和度異常	0(0.0)	1(0.5)
酸素飽和度低下	1(0.5)	0(0.0)
甲状腺機能検査異常	1(0.5)	0(0.0)
頭蓋超音波異常	0(0.0)	1(0.5)

表 2.7.6.10-9　外国人未熟児における非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン D,L-リシン(N=215)	プラセボ (N=218)
薬物スクリーニング陽性	0(0.0)	1(0.5)
血中ブドウ糖変動	1(0.5)	0(0.0)
右方移動	0(0.0)	1(0.5)
代謝および栄養障害	22(10.2)	24(11.0)
選択的摂食障害 [b]	11(5.1)	15(6.9)
高血糖	6(2.8)	3(1.4)
新生児低ナトリウム血症	2(0.9)	4(1.8)
低アルブミン血症	0(0.0)	2(0.9)
新生児低血糖症	1(0.5)	1(0.5)
低カリウム血症	1(0.5)	1(0.5)
耐糖能障害	1(0.5)	0(0.0)
高マグネシウム血症	0(0.0)	1(0.5)
低カルシウム血症	1(0.5)	0(0.0)
代謝性アシドーシス	1(0.5)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	1(0.5)
四肢の変形	0(0.0)	1(0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0(0.0)	1(0.5)
血管腫	0(0.0)	1(0.5)
神経系障害	10(4.7)	13(6.0)
新生児脳室内出血	8(3.7)	8(3.7)
水頭症	1(0.5)	1(0.5)
新生児痙攣	0(0.0)	1(0.5)
斜頚 [c]	0(0.0)	1(0.5)
脳室拡張	1(0.5)	0(0.0)
脳室周囲白質軟化症	0(0.0)	1(0.5)
脳嚢胞	0(0.0)	1(0.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	24(11.2)	16(7.3)
新生児黄疸	23(10.7)	14(6.4)
新生児白血球減少症	1(0.5)	1(0.5)
胎便異常	0(0.0)	1(0.5)
精神障害	1(0.5)	0(0.0)
新生児不穏	1(0.5)	0(0.0)
腎および尿路障害	10(4.7)	5(2.3)
乏尿	5(2.3)	1(0.5)
腎不全	1(0.5)	1(0.5)
腎機能障害	1(0.5)	1(0.5)
血尿	0(0.0)	1(0.5)
水腎症	1(0.5)	0(0.0)
多尿	0(0.0)	1(0.5)
尿道閉塞	1(0.5)	0(0.0)
新生児腎障害	1(0.5)	0(0.0)

表 2.7.6.10-9　外国人未熟児における非重篤で重要な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン D,L-リシン(N=215)	プラセボ (N=218)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24(11.2)	38(17.4)
乳児無呼吸	10(4.7)	23(10.6)
気胸	7(3.3)	5(2.3)
新生児呼吸窮迫症候群	5(2.3)	3(1.4)
新生児無気肺	0(0.0)	4(1.8)
新生児呼吸抑制	1(0.5)	1(0.5)
呼吸不全	0(0.0)	2(0.9)
気管支痙攣	0(0.0)	1(0.5)
呼吸困難	1(0.5)	0(0.0)
鼻出血	0(0.0)	1(0.5)
間質性肺気腫症候群	1(0.5)	0(0.0)
新生児肺水腫	0(0.0)	1(0.5)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	5(2.3)
褥瘡性潰瘍	0(0.0)	1(0.5)
紅斑	0(0.0)	1(0.5)
発疹	0(0.0)	1(0.5)
新生児発疹	0(0.0)	1(0.5)
皮膚変色	0(0.0)	1(0.5)
血管障害	39(18.1)	25(11.5)
低血圧	32(14.9)	14(6.4)
新生児低血圧	5(2.3)	3(1.4)
新生児高血圧	4(1.9)	2(0.9)
静脈炎	0(0.0)	2(0.9)
血管痙攣	1(0.5)	1(0.5)
四肢壊死	0(0.0)	2(0.9)
動脈攣縮	0(0.0)	1(0.5)
末梢循環不良	1(0.5)	0(0.0)

MedDRA/J Ver.19.0、n(%)で表示

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。

a：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「肝胆道系障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「傷害、中毒および処置合併症」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

b：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「精神障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「代謝および栄養障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

c：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「筋骨格系および結合組織障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「神経系障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

CTD5.3.5.4-1 Appendix Table 1002 を改変

表 2.7.6.10-10　外国人未熟児における壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血発現率

項目	イブプロフェン D,L-リシン(N=215) %(n/N)	プラセボ (N=218) %(n/N)	P 値
NEC [a]	14.0(24/171)	15.4(25/162)	>0.10
NEC stage [a]			>0.10
Pre-NEC	10.5(18/171)	8.0(13/162)	
Definite NEC	1.2(2/171)	0.6(1/162)	
Advanced NEC	2.3(4/171)	6.8(11/162)	
肺出血	1.4(3/215)	1.8(4/218)	>0.10
肺高血圧症	0.5(1/215)	1.8(4/217)	>0.10
28 日目までの IVH	30.7(65/212)	31.8(69/217)	>0.10
28 日目までの IVH Grade 3-4	7.1(15/212)	8.3(18/217)	>0.10 [b]
IVH-すべての試験記録	32.1(68/212)	33.6(73/217)	>0.10
IVH Grade 3-4-すべての試験記録	7.1(15/212)	8.8(19/217)	>0.10 [b]

a：データは追跡時に収集した。

b：検定は最も悪い IVH Grade で行った。

CTD5.3.5.4-1 Table 10 を改変

(2) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

(a) 死亡

外国人未熟児における死亡例一覧を表 2.7.6.10-11 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死亡例は、試験期間中ではそれぞれ 14 例及び 21 例、試験期間以後ではそれぞれ 8 例及び 4 例であった。なお、イブプロフェン D,L-リシン群の 2 例（#[redacted]、#[redacted]）及びプラセボ群の 4 例（#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]、#[redacted]）については、死亡に伴う重篤な有害事象は報告されなかった。

イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における死亡時年齢（以下、平均値）はそれぞれ 20.5 及び 13.9 日であった。

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（#[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 IVH であった。

「関連の可能性あり」の有害事象はイブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群ともに「新生児脳室内出血」であった。

表 2.7.6.10-11　外国人未熟児における死亡例一覧

被験者番号/性別	基本語(PT) [a]	発現までの日数/死亡までの時間 [b]	程度	死因	死亡時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)
イブプロフェン D,L-リシン						
[redacted]/女性	新生児呼吸窮迫症候群	0/3	重度	呼吸不全	[redacted]	26.9
[redacted]/男性	新生児低血圧	3/3	重度	間質性肺気腫、持続性低酸素血症、呼吸性アシドーシス、心不全	[redacted]	27.0
[redacted]/女性	新生児脳室内出血	2/4	重度	凝固障害；IVH Grade IV	[redacted]	29.0
[redacted]/女性	新生児凝固障害 新生児脳室内出血 血小板数減少	2/5 2/5 2/5	重度 重度 重度	凝固障害；IVH Grade IV	[redacted]	29.0
[redacted]/女性	毛細血管漏出症候群	3/54	重度	心肺不全	[redacted]	26.7
[redacted]/女性	新生児敗血症	5/6	重度	敗血症	[redacted]	29.0
[redacted]/男性	新生児脳室内出血 [c]	1/1	重度	IVH Grade III/IV のため、集中治療の中止	[redacted]	25.6
[redacted]/女性	敗血症性ショック	3/7	重度	重大な脳出血のため、集中治療の中止	[redacted]	28.7
[redacted]/女性	新生児敗血症	27/55	重度	敗血症	[redacted]	24.6
[redacted]/男性	新生児脳室内出血 [c]	0/25	重度	IVH Grade III	[redacted]	28.7
[redacted]/女性	新生児呼吸窮迫症候群	31/31	重度	呼吸不全	[redacted]	24.4
[redacted]/女性	新生児呼吸不全	0/57	重度	未熟性、合併症	[redacted]	24.4
[redacted]/男性	医療機器関連敗血症	20/32	重度	敗血症、多臓器不全	[redacted]	26.6
[redacted]/男性	該当せず	該当せず/17	該当せず	腎不全	[redacted]	23.7
[redacted]/男性	新生児脳室内出血	1/1	重度	IVH Grade IV	[redacted]	23.7
[redacted]/男性	カンジダ性敗血症	8/24	重度	カンジダ・アルビカンスによる敗血症	[redacted]	24.4
[redacted]/男性	呼吸不全	8/8	重度	IVH Grade III を伴う呼吸不全	[redacted]	29.0
[redacted]/女性	該当せず	該当せず/38	該当せず	敗血症、IVH Grade III/IV	[redacted]	25.4
[redacted]/男性	新生児脳室内出血 [d]	2/4	重度	IVH Grade IV	[redacted]	27.0
[redacted]/男性	注射部位漏出	23/31	重度	腎不全	[redacted]	29.7
[redacted]/男性	新生児心不全	26/40	重度	心不全	[redacted]	24.7
[redacted]/男性	新生児脳室内出血 [c]	2/2	重度	IVH Grade IV	[redacted]	25.0

表 2.7.6.10-11　外国人未熟児における死亡例一覧（続き）

被験者番号/性別	基本語(PT)[a]	発現までの日数/死亡までの時間[b]	程度	死因	死亡時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)
プラセボ						
[redacted]/男性	新生児脳室内出血	2/2	重度	心肺停止	[redacted]	25.9
[redacted]/女性	肺出血	1/1	重度	心肺停止	[redacted]	25.9
[redacted]/男性	新生児脳室内出血 新生児敗血症	該当せず/4 3/4	重度 重度	心肺停止、大腸菌性敗血症、IVH の可能性	[redacted]	27.4
[redacted]/男性	新生児低酸素症	0/0	重度	低酸素血症	[redacted]	26.1
[redacted]/男性	新生児敗血症	-1/0	重度	大腸菌性敗血症による回復不能な代謝性アシドーシス	[redacted]	28.0
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[c]	1/2	重度	IVH Grade IV	[redacted]	28.6
[redacted]/男性	新生児呼吸窮迫症候群	0/9	重度	呼吸不全	[redacted]	28.0
[redacted]/男性	新生児低血圧	0/26	重度	心血管不全	[redacted]	27.0
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[c]	1/2	重度	IVH	[redacted]	27.0
[redacted]/女性	新生児脳室内出血	5/5	重度	脳室内出血、脳実質内出血	[redacted]	25.4
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[c]	1/2	重度	IVH Grade IV のため、集中治療の中止	[redacted]	24.9
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[c]	1/1	重度	血液量減少性ショック、IVH Grade III/IV、集中治療の中止	[redacted]	25.7
[redacted]/男性	該当せず	該当せず/58	該当せず	手術時の合併症	[redacted]	25.6
[redacted]/女性	敗血症性ショック[c]	1/4	重度	敗血症性ショック 頭蓋内出血	[redacted]	28.0
[redacted]/女性	新生児呼吸窮迫症候群 肺低形成	8/8 8/8	重度 重度	呼吸不全	[redacted]	27.0
[redacted]/女性	新生児呼吸窮迫症候群[c]	1/1	重度	呼吸不全 循環不全	[redacted]	24.9
[redacted]/男性	新生児低酸素症	22/22	重度	呼吸不全	[redacted]	25.0
[redacted]/女性	該当せず	該当せず/41	該当せず	敗血症性毒性状態	[redacted]	26.7
[redacted]/女性	該当せず	該当せず/59	該当せず	劇症型腸内細菌性敗血症	[redacted]	29.3
[redacted]/女性	気胸	13/13	重度	呼吸不全、気胸	[redacted]	25.1
[redacted]/女性	新生児脳室内出血[d]	2/4	重度	IVH Grade IV	[redacted]	27.0

表 2.7.6.10-11　外国人未熟児における死亡例一覧（続き）

被験者番号/性別	基本語(PT) [a]	発現までの日数/死亡までの時間 [b]	程度	死因	死亡時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)
[redacted]/女性	新生児壊死性腸炎	13/16	重度	多臓器不全	[redacted]	25.6
[redacted]/男性	新生児脳室内出血 [d]	3/5	重度	IVH Grade IV	[redacted]	26.7
[redacted]/男性	新生児心不全 [c]	2/2	重度	心不全	[redacted]	25.7
[redacted]/女性	該当せず	該当せず/56	該当せず	IVH Grade III/IV 白質軟化症	[redacted]	27.7

死亡に至った重篤な有害事象が記載されていない場合は「該当せず」と表記。
a：死亡に至った有害事象
b：初回投与後の経過日数
c：中止に至った有害事象
d：治験薬との因果関係が関連の可能性あり
MedDRA/J Ver.19.0、CTD5.3.5.4-1 Table 11 を改変

(b) その他の重篤な有害事象

外国人未熟児における重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.10-12 に示した。

試験期間中又は最終投与後 30 日以内（又はプラセボ群では生後 30 日）に発現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例数（発現率）はそれぞれ 92 例（42.8%）及び 104 例（47.7%）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例数（発現率）は、「おそらく関連あり」ではそれぞれ 3 例（3.3%）及び 0 例（0.0%）、「関連の可能性あり」ではそれぞれ 14 例（15.2%）及び 5 例（4.8%）、「おそらく関連なし」ではそれぞれ 45 例(48.9%)及び 15 例(14.4%)、「関連なし」ではそれぞれ 30 例(32.6%)及び 84 例（80.8%）であった。

頻度の高い重篤な有害事象（≥5.0%）は、イブプロフェン D,L-リシン群では「新生児敗血症（13.5%）」「新生児脳室内出血（7.0%）」及び「腸管穿孔（5.1%）」、プラセボ群では「新生児敗血症（23.4%）」「新生児脳室内出血（7.8%）」及び「新生児呼吸窮迫症候群（5.0%）」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発現率の差が 5%以上であった重篤な有害事象は「新生児敗血症（13.5% vs 23.4%）」のみであった。

表 2.7.6.10-12　外国人未熟児における重篤な有害事象の要約

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェン D,L-リシン(N=215)	プラセボ (N=218)
重篤な有害事象発現例数	92(42.8)	104(47.7)
血液およびリンパ系障害	3(1.4)	6(2.8)
新生児血小板減少症	2(0.9)	6(2.8)
新生児凝固障害	1(0.5)	0(0.0)
心臓障害	2(0.9)	1(0.5)
新生児心不全	1(0.5)	1(0.5)
心筋炎	1(0.5)	0(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	3(1.4)	1(0.5)
グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症	1(0.5)	0(0.0)
肺低形成	0(0.0)	1(0.5)
胃腸奇形	1(0.5)	0(0.0)
先天性甲状腺機能亢進症	1(0.5)	0(0.0)
胃腸障害	19(8.8)	21(9.6)
腸管穿孔	11(5.1)	4(1.8)
新生児壊死性腸炎	4(1.9)	11(5.0)
胎便イレウス	3(1.4)	5(2.3)
回腸穿孔	1(0.5)	1(0.5)
腹部膨満	0(0.0)	1(0.5)
腹水	1(0.5)	0(0.0)
大腸炎	0(0.0)	1(0.5)
腸閉塞	1(0.5)	0(0.0)
気腹	1(0.5)	0(0.0)
胎便栓症候群	0(0.0)	1(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(0.9)	0(0.0)
注射部位漏出	1(0.5)	0(0.0)
注入に伴う反応 [a]	1(0.5)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	46(21.4)	61(28.0)
新生児敗血症	29(13.5)	51(23.4)
医療機器関連敗血症	7(3.3)	8(3.7)
新生児感染	6(2.8)	1(0.5)
新生児肺炎	3(1.4)	2(0.9)
カンジダ感染	1(0.5)	1(0.5)
敗血症性ショック	1(0.5)	1(0.5)
蜂巣炎	0(0.0)	1(0.5)
ヘルペス性髄膜脳炎	0(0.0)	1(0.5)
インフルエンザ	1(0.5)	0(0.0)
カンジダ性敗血症	1(0.5)	0(0.0)
新生児髄膜炎	1(0.5)	0(0.0)
気道感染	1(0.5)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.5)	0(0.0)
処置後合併症	1(0.5)	0(0.0)

表 2.7.6.10-12　外国人未熟児における重篤な有害事象の要約（続き）

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	投与群	
	イブプロフェンD,L-リシン(N=215)	プラセボ(N=218)
臨床検査	4(1.9)	1(0.5)
血小板数減少	3(1.4)	1(0.5)
血中ブドウ糖増加	1(0.5)	0(0.0)
代謝および栄養障害	1(0.5)	0(0.0)
高カリウム血症	1(0.5)	0(0.0)
新生児低ナトリウム血症	1(0.5)	0(0.0)
神経系障害	17(7.9)	17(7.8)
新生児脳室内出血	15(7.0)	17(7.8)
水頭症	1(0.5)	0(0.0)
脳室周囲白質軟化症	1(0.5)	0(0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	1(0.5)	0(0.0)
新生児呼吸窮迫症候群[b]	1(0.5)	0(0.0)
腎および尿路障害	5(2.3)	1(0.5)
新生児腎不全	2(0.9)	1(0.5)
腎不全	2(0.9)	0(0.0)
乏尿	1(0.5)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21(9.8)	23(10.6)
新生児呼吸窮迫症候群	10(4.7)	11(5.0)
肺出血	3(1.4)	4(1.8)
気胸	3(1.4)	3(1.4)
肺高血圧症	1(0.5)	4(1.8)
新生児呼吸不全	1(0.5)	2(0.9)
新生児低酸素症	0(0.0)	2(0.9)
新生児無気肺	1(0.5)	0(0.0)
毛細血管漏出症候群[c]	1(0.5)	0(0.0)
肺気腫	1(0.5)	0(0.0)
呼吸不全	1(0.5)	0(0.0)
血管障害	3(1.4)	3(1.4)
新生児低血圧	2(0.9)	3(1.4)
血栓症	1(0.5)	0(0.0)

MedDRA/J Ver.19.0、n(%)で表示

a：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「傷害、中毒および処置合併症」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「一般・全身障害および投与部位の状態」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

b：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「妊娠、産褥および周産期の状態」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

c：当該 PT は MedDRA/J Ver.19.0 の Primary SOC では「血管障害」に該当するが、当該試験の報告書作成時の集計では「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に記載されていたため、SOC を変更せず表記のままとした。

CTD5.3.5.4-1 Appendix Table 1004 を改変

次に、外国人未熟児における「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」と考えられる重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.10-13 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「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」と考えられる重篤な有害事象発現例数はそれぞれ 17 例及び 5 例であった。

「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」の重篤な有害事象は、イブプロフェン D,L-リシン群では「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」、プラセボ群では「新生児壊死性腸炎」「新生児敗血症」「肺高血圧症」「気胸」「新生児呼吸不全」「新生児脳室内出血」及び「肺出血」であった。

表 2.7.6.10-13　外国人未熟児における「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」と考えられる重篤な有害事象一覧

被験者番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)
イブプロフェン D,L-リシン						
[redacted]/女性	腎不全[b,c]	1	中等度	回復	[redacted]	27.0
[redacted]/女性	肺高血圧症[b]	0	重度	回復	[redacted]	29.6
[redacted]/女性	腸管穿孔	5	重度	不明	[redacted]	27.9
[redacted]/女性	新生児脳室内出血	2	重度	未回復	[redacted]	24.6
[redacted]/男性	新生児腎不全[b,c]	0	中等度	回復	[redacted]	28.7
[redacted]/男性	腸管穿孔[c]	6	重度	回復	[redacted]	25.0
[redacted]/男性	回腸穿孔	7	重度	回復	[redacted]	23.7
[redacted]/女性	乏尿[b] 新生児低ナトリウム血症[b] 高カリウム血症[b]	1 1 1	重度 重度 重度	回復 回復 回復	[redacted] [redacted] [redacted]	29.0
[redacted]/男性	新生児脳室内出血[b]	3	重度	未回復	[redacted]	29.0
[redacted]/女性	腎不全	0	中等度	回復	[redacted]	29.7
[redacted]/男性	新生児脳室内出血 新生児壊死性腸炎	2 13	重度 重度	不明 回復	[redacted] [redacted]	25.3
[redacted]/女性	新生児脳室内出血	2	中等度	回復	[redacted]	25.4
[redacted]/男性	新生児脳室内出血	2	重度	死亡	[redacted]	27.0
[redacted]/女性	新生児呼吸窮迫症候群[b]	0	重度	回復	[redacted]	29.6
[redacted]/男性	新生児呼吸窮迫症候群 胎便イレウス	2 7	中等度 重度	回復 回復	[redacted] [redacted]	27.9
[redacted]/男性	腸管穿孔	5	重度	回復	[redacted]	25.1
[redacted]/男性	腸管穿孔	13	重度	回復	[redacted]	25.0

表 2.7.6.10-13　外国人未熟児における「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」（続き）

被験者番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数[a]	程度	転帰	発現時年齢(日)	出生時の在胎年齢(週)
プラセボ						
[redacted]/男性	新生児壊死性腸炎	9	中等度	回復	[redacted]	28.9
[redacted]/女性	新生児敗血症	16	中等度	回復	[redacted]	30.0
[redacted]/女性	肺高血圧症	1	重度	未回復	[redacted]	27.0
	気胸	1	重度	未回復	[redacted]	
	新生児呼吸不全	1	重度	未回復	[redacted]	
	新生児脳室内出血	2	重度	死亡	[redacted]	
[redacted]/男性	肺出血	8	中等度	回復	[redacted]	29.3
[redacted]/男性	新生児脳室内出血	3	重度	死亡	[redacted]	26.7

a：初回投与後の経過日数
b：中止に至った有害事象
c：治験薬との因果関係がおそらく関連あり
MedDRA/J Ver.19.0、CTD5.3.5.4-1 Table 13 を改変

(c) 他の重要な有害事象

在胎期間 30 週以下の外国人未熟児における中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.10-14 に示した。

中止に至った有害事象は、イブプロフェン D,L-リシン群で 8 例、プラセボ群で 9 例であった。

「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はすべてイブプロフェン D,L-リシン群で、その内訳は「乏尿」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」がそれぞれ 1 例であった。

表 2.7.6.10-14　外国人未熟児における中止に至った有害事象一覧

被験者番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数	程度	治験薬の処置	転帰	因果関係	中止理由[a]
イブプロフェン D,L-リシン							
[redacted][b]	腎不全	1	中等度	中止	回復	おそらく関連あり	
[redacted][b]	-	-	-	-	-	-	血清クレアチニン高値
[redacted]	新生児血小板減少症	4	中等度	中止	回復	おそらく関連なし	
	気道感染	4	中等度	中止	回復	おそらく関連なし	
	腸管穿孔	5	重度	中止	回復	おそらく関連なし	
	新生児敗血症	20	重度	中止	回復	おそらく関連なし	
[redacted][b]	乏尿	0	中等度	中止	回復	関連の可能性あり	
	医療機器関連敗血症	14	中等度	中止	回復	おそらく関連なし	

表 2.7.6.10-14　外国人未熟児における中止に至った有害事象一覧（続き）

被験者番号/性別	基本語(PT)	発現までの日数	程度	治験薬の処置	転帰	因果関係	中止理由 a
[redacted] b	乏尿	0	中等度	中止	回復	関連の可能性あり	
	医療機器関連敗血症	21	中等度	中止	回復	関連なし	
		30	中等度	中止	回復	関連なし	
[redacted]	新生児脳室内出血	1	重度	なし	死亡	関連なし	
[redacted] b	乏尿	1	重度	中止	回復	関連の可能性あり	
	新生児低ナトリウム血症	1	重度	中止	回復	関連の可能性あり	
	高カリウム血症	1	重度	中止	回復	関連の可能性あり	
[redacted] b	新生児腎不全	1	重度	中止	回復	おそらく関連なし	
	肺出血	2	重度	中止	回復	おそらく関連なし	
	新生児脳室内出血	2	重度	中止	死亡	おそらく関連なし	
プラセボ							
[redacted]	肺出血	1	重度	なし	死亡	関連なし	
	新生児脳室内出血	1	重度	なし	重度又は永続的な障害	関連なし	
[redacted]	新生児脳室内出血	1	重度	中止	死亡	関連なし	
[redacted] b	-	-	-	-	-	-	IVH Grade II
[redacted] b	新生児脳室内出血	1	重度	中止	死亡	関連なし	
[redacted]	敗血症性ショック	1	重度	中止	死亡	おそらく関連なし	
[redacted] b	新生児血小板減少症	0	重度	中止	回復	関連なし	
	新生児敗血症	0	重度	中止	回復	関連なし	
	新生児呼吸窮迫症候群	2	重度	中止	回復	関連なし	
	新生児敗血症	14	中等度	中止	回復	関連なし	
[redacted] b	血小板数減少	0	重度	中止	回復	関連なし	
	新生児敗血症	20	中等度	中止	回復	関連なし	
[redacted]	新生児壊死性腸炎	13	重度	なし	死亡	おそらく関連なし	
[redacted]	新生児低血圧	0	重度	中止	回復	関連なし	
	肺出血	2	重度	中止	未回復	関連なし	
	新生児心不全	2	重度	中止	死亡	関連なし	

MedDRA/J Ver.19.0

a：有害事象が収集されていない場合、中止理由を表記。

b：主な中止理由が「有害事象」に該当する症例（イブプロフェン D,L-リシン群：6例、プラセボ群：4例）。

CTD5.3.5.4-1 Appendix Listing 19、Listing 1001及びListing 1002を改変

b) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象に関する詳細な叙述は、CTD5.3.5.4-1 14.3_3.1、14.3_3.2 及び 14.3_3.3 に記載した。

(3) 臨床検査

a) 腎機能検査

外国人未熟児における尿量及び水分摂取量の推移をそれぞれ図 2.7.6.10-3 及び図 2.7.6.10-4 に、BUN 及びクレアチニンの推移をそれぞれ図 2.7.6.10-5 及び図 2.7.6.10-6 に、腎機能検査の異常値の割合を表 2.7.6.10-15 に示した。

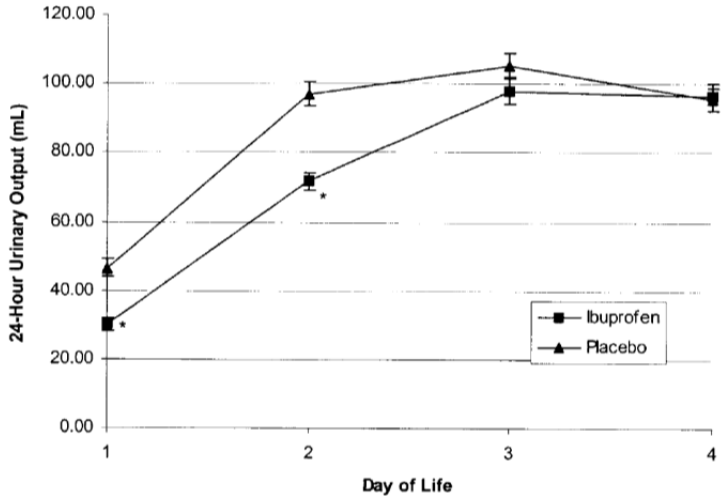
イブプロフェン D,L-リシン群における 1 及び 2 日目の尿量はプラセボ群に比し有意に低値であったが、水分摂取量では両群間に有意な差は認められなかった。

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。これらは一時的なもので、臨床的意義はなかった。イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群におけるナトリウム、塩素及びカリウムの平均値に有意な差が認められたが、臨床的意義はなかった。重炭酸では、臨床的に重要又は有意な差は認められなかった。

イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における BUN、クレアチニン、ナトリウム、塩素、カリウム及び重炭酸の異常値の割合に有意な差は認められなかった。

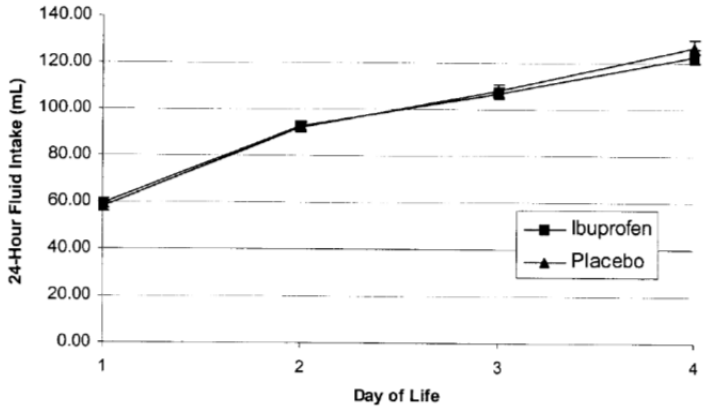
臨床的に重要な異常として、因果関係が「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」の腎機能検査に関連する重篤な有害事象が報告されている。また、尿量低下による中止例がイブプロフェン D,L-リシン群で 4 例報告されている（CTD5.3.5.4-1 Appendix Listing 19）。

図 2.7.6.10-3　外国人未熟児における尿量の推移



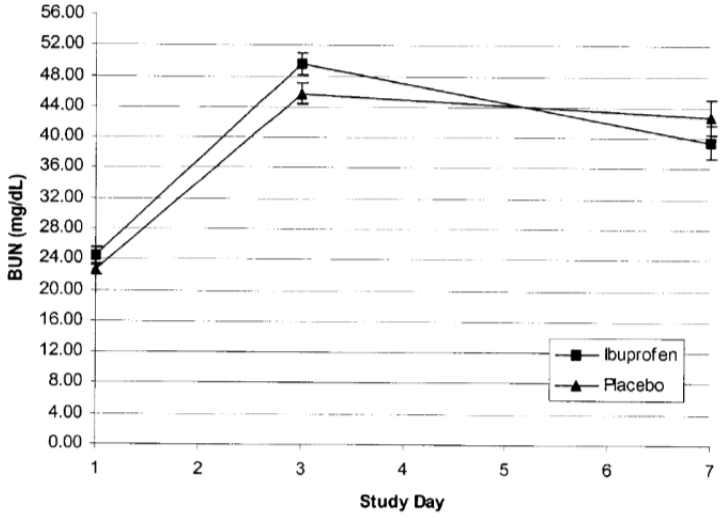
Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
* Statistically significant difference versus placebo ($p < 0.0001$).
［CTD5.3.5.4-1 Figure 3 から引用］

図 2.7.6.10-4　外国人未熟児における水分摂取量の推移



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
［CTD5.3.5.4-1 Figure 4 から引用］

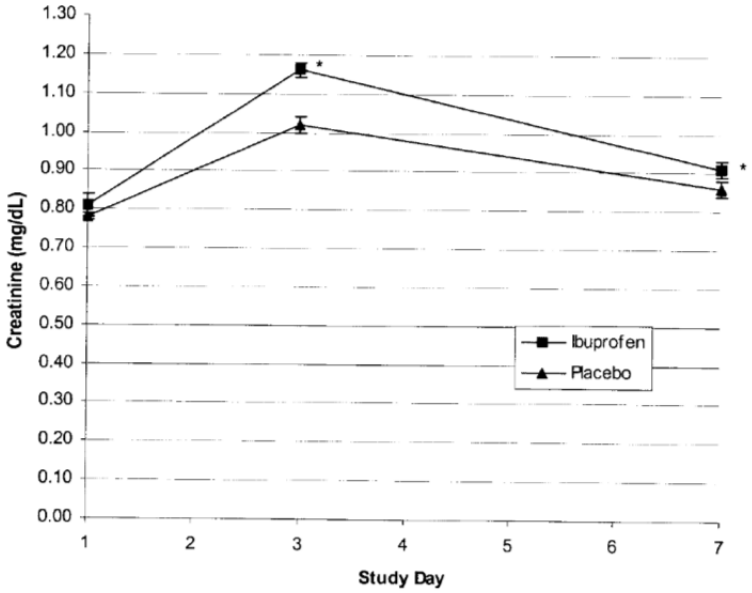
図 2.7.6.10-5　外国人未熟児における BUN の推移



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.

［CTD5.3.5.4-1 Figure 5 から引用］

図 2.7.6.10-6　外国人未熟児におけるクレアチニンの推移



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
* Statistically significant difference versus placebo.
［CTD5.3.5.4-1 Figure 6 から引用］

表 2.7.6.10-15　外国人未熟児における腎機能検査の異常値の割合

項目	イブプロフェン D,L-リシン(N=215) %(n/N)	プラセボ (N=218) %(n/N)	P 値
BUN(mg/dL)	89.7(191/213)	87.0(188/216)	>0.10
クレアチニン(mg/dL)	90.1(192/213)	85.1(183/215)	0.0712
ナトリウム(mmol/L)	46.5(100/215)	45.0(98/218)	>0.10
塩素(mmol/L)	33.8(70/207)	32.9(70/213)	>0.10
カリウム(mmol/L)	93.5(201/215)	93.6(204/218)	>0.10
重炭酸(mmol/L)	5.8(10/171)	10.4(18/173)	>0.10

CTD5.3.5.4-1 Table 14 を改変

b) 血液学的検査

外国人未熟児における血液学的検査の要約統計量を CTD5.3.5.4-1 Apppendix Table 9 に、血液学的検査の異常値の割合を表 2.7.6.10-16 に示した。

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［(3 日目) 10758.9/mm^3 vs 13485.8/mm^3、(7 日目) 12756.7/mm^3 vs 15088.9/mm^3］であった。血小板数の平均値に臨床的に重要又は有意な差は認められなかった（CTD5.3.5.4-1 Appendix 16.1_9)。

イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における血小板数及び白血球数の異常値の割合に有意な差は認められなかった。

臨床的に重要な異常として、因果関係が「関連の可能性あり」又は「おそらく関連

あり」の血液学的検査に関連する重篤な有害事象が報告されている。また、出血を伴うヘモグロビン低下による中止例がイブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例及び 5 例、血小板数低下による中止例がイブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例及び 3 例報告されている（CTD5.3.5.4-1 Appendix Lisiting 19）。

表 2.7.6.10-16　外国人未熟児における血液学的検査の異常値の割合

項目	イブプロフェン D,L-リシン(N=215) %(n/N)	プラセボ (N=218) %(n/N)	P 値
血小板数(k/mm^3)	22.8(49/215)	30.0(65/217)	0.0941
白血球数(k/mm^3)	78.9(168/213)	71.0(154/217)	0.0726

CTD5.3.5.4-1 Table 15 を改変

c) 肝機能検査及びビリルビン

外国人未熟児における肝機能検査及びビリルビンの要約統計量を CTD5.3.5.4-1 Appendix Table 8 及び Table 15 に、肝機能検査及びビリルビンの異常値の割合を表 2.7.6.10-17 に示した。

イブプロフェン D,L-リシン群における 1、2、3 及び 4 週目の ALT、AST 及び γ-GTP 値並びに 1、3 及び 7 日目の総ビリルビン値及び直接ビリルビン値はいずれもプラセボ群に比し有意ではなかった（CTD5.3.5.4-1 Appendix 16.1_9）。

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が、AST、γ-GTP、総ビリルビン及び直接ビリルビンの異常値の割合では両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.10-17　外国人未熟児における肝機能検査及びビリルビンの異常値の割合

項目	イブプロフェン D,L-リシン(N=215) %(n/N)	プラセボ (N=218) %(n/N)	P 値
AST(U/L)	31.6(55/174)	33.5(57/170)	>0.10
ALT(U/L)	5.2(9/173)	1.2(2/169)	0.0429
γ-GTP(U/L)	52.9(45/85)	46.9(38/81)	>0.10
総ビリルビン(mg/dL)	95.8(206/215)	91.2(198/217)	0.0524
直接ビリルビン(mg/dL)	65.3(115/176)	64.2(113/176)	>0.10

CTD5.3.5.4-1 Table 16 及び Table 17 を改変

(4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

a) バイタルサイン

外国人未熟児における体重の要約統計量を CTD5.3.5.4-1 Appendix Table 13 に、生後 7 日間における体重減少の最大値の要約統計量を表 2.7.6.10-18 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体重に臨床的に重要な差異はなかった。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。

表 2.7.6.10-18 外国人未熟児における生後 7 日間の体重減少の最大値の要約統計量

体重減少の最大値(g)	イブプロフェン D,L-リシン(N=215)	プラセボ (N=218)	P 値
平均値±標準偏差	81.6±73.0	(n=217) 107.9±79.7	0.0004

CTD5.3.5.4-1 Table 18 を改変

b) 呼吸機能

外国人未熟児における酸素補給を受けた症例の割合を表 2.7.6.10-19、挿管された未熟児の割合を表 2.7.6.10-20 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 1 日目、2 日目、3 日目、4 日目及び 28 日目の酸素補給を受けた未熟児の割合及び挿管された未熟児の割合に有意な差は認められなかった。

更に、イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における呼吸補助の最高レベルに臨床的に重要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 4 日目の人工呼吸器装置からの FiO_2 の平均値はプラセボ群に比し有意に高値（40.3% vs 35.0%）であったが、1 日目、2 日目、3 日目及び 28 日目の人工呼吸器装置からの FiO_2 の平均値では両群間に有意な差は認められなかった。イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における 1 日目、2 日目、3 日目、4 日目及び 28 日目の気道内圧の平均値及び CPAP の平均値に臨床的に重要又は有意な差は認められなかった（CTD5.3.5.4-1 Appendix Table 7、Appendix 16.1_9）。

表 2.7.6.10-19 外国人未熟児における酸素補給を受けた症例の割合

生後	イブプロフェン D,L-リシン %(n/N)	プラセボ %(n/N)	P 値
1 日目	92.5(198/214)	91.7(200/218)	>0.10
2 日目	80.0(172/215)	83.4(181/217)	>0.10
3 日目	77.1(165/214)	83.6(178/213)	0.0915
4 日目	68.9(146/212)	69.2(144/208)	>0.10
28 日目	57.1(97/170)	60.9(98/161)	>0.10

CTD5.3.5.4-1 Table 19 を改変

表 2.7.6.10-20　外国人未熟児における挿管された症例の割合

生後	イブプロフェン D,L-リシン %(n/N)	プラセボ %(n/N)	P 値
1 日目	82.8(178/215)	80.7(176/218)	>0.10
2 日目	75.3(162/215)	75.1(163/217)	>0.10
3 日目	61.2(131/214)	63.6(136/214)	>0.10
4 日目	55.7(118/212)	57.9(121/209)	>0.10
28 日目	13.5(23/170)	9.9(16/161)	>0.10

CTD5.3.5.4-1 Table 20 を改変

c) 追跡評価項目

外国人未熟児における追跡評価項目の要約統計量を表 2.7.6.10-21 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。

表 2.7.6.10-21　外国人未熟児における追跡評価項目の要約統計量

項目	イブプロフェン D,L-リシン(N=215) n(%)	プラセボ (N=218) n(%)	P 値
未熟児網膜症	35.2(50/142)	40.3(50/124)	>0.10
未熟児網膜症の最高ステージ			>0.10
なし	64.1(91/142)	58.9(73/124)	
ステージ 1	13.4(19/142)	14.5(18/124)	
ステージ 2	15.5(22/142)	15.3(19/124)	
ステージ 3	6.3(9/142)	8.9(11/124)	
不明	0.7(1/142)	2.4(3/124)	
気管支肺異形成	65.5(112/171)	66.5(107/161)	>0.10
脳室周囲白質軟化症	5.3(9/170)	3.7(6/161)	>0.10
死亡 [a]	10.2(22/215)	11.5(25/218)	>0.10

a：追跡期間（修正在胎期間 36 週±7 日）までの死亡を含む

CTD5.3.5.4-1 Table 21 を改変

(5) 安全性の結論

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。