

再審査報告書

平成 22 年 2 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	インダシン静注用 1mg																			
有効成分名	インドメタシンナトリウム																			
申請者名	萬有製薬株式会社																			
承認の 効能・効果	下記疾患で保存療法（水分制限、利尿剤投与等）が無効の場合 未熟児の動脈管開存症																			
承認の 用法・用量	<p>患児の生後時間に応じ下記の用量を 12～24 時間間隔で、通常 3 回静脈内投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">初回投与時の生後時間</th> <th colspan="3">投与量 (mg/kg)</th> </tr> <tr> <th>1 回目</th> <th>2 回目</th> <th>3 回目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>生後 48 時間未満</td> <td>0.2</td> <td>0.1</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>生後 2～7 日未満</td> <td>0.2</td> <td>0.2</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>生後 7 日以上</td> <td>0.2</td> <td>0.25</td> <td>0.25</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与後に無尿又は著明な乏尿（尿量：0.6mL/kg/hr 未満）があらわれたら、腎機能が正常化するまで次の投与は行わないこと。 1 あるいは 2 回目の投与後動脈管の閉鎖が得られた場合は、以後の投与は行わずに経過を観察しても差し支えない。 投与終了後 48 時間以上経過して、動脈管が閉鎖している場合は、追加投与の必要はない。 ・追加投与 動脈管が再開した場合、上記の用量を 12～24 時間間隔で 1～3 回追加投与できる。追加投与後も本剤による動脈管閉鎖が得られなかった場合は、閉鎖手術を考慮する。</p>	初回投与時の生後時間	投与量 (mg/kg)			1 回目	2 回目	3 回目	生後 48 時間未満	0.2	0.1	0.1	生後 2～7 日未満	0.2	0.2	0.2	生後 7 日以上	0.2	0.25	0.25
初回投与時の生後時間	投与量 (mg/kg)																			
	1 回目	2 回目	3 回目																	
生後 48 時間未満	0.2	0.1	0.1																	
生後 2～7 日未満	0.2	0.2	0.2																	
生後 7 日以上	0.2	0.25	0.25																	
承認年月日	平成 6 年 10 月 5 日																			
再審査期間	10 年																			
備考	医療事故防止対策としての販売名変更に係る医薬品製造承認取得により、「インダシン静注用」は、平成 17 年 2 月 21 日付で、「インダシン静注用 1mg」に変更された。																			

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、インダシン静注用 1mg（以下、「本剤」という。）の未知の副作用（特に重要な副作用について）、使用実態下での副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を把握することを目的として、平成 6 年 12 月から平成 13 年 11 月まで全例調査方式により調査予定症例数を 3,000 例として実施され、国内 253 施設より 3,539 例が収集された。本調査では、平成 8 年 2 月に、調査票の改訂（医師の誤解を招きやすい箇所の改善、副作用評価分析に必要なデータ及び情報の充実、あまり重要でない項目の削除等）及び調査予定期間の変更が行われ、調査票の改訂版（以下、「新調査票」という。）により収集された症例は 2,871 例であった。

なお、特別調査及び市販後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

収集された 3,539 例のうち、重複症例 48 例が除外され、3,491 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、48.4%（1,689/3,491 例、2,876 件）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 43.5%（10/23 例）と比較して高かった。発現した主な器官別大分類別の副作用発現率及びその内訳は、泌尿器系障害

37.0% (1,293 例、内訳：乏尿 944 件、血中クレアチニン上昇 334 件、血中尿素窒素（以下、「BUN」という。）上昇 214 件、腎機能異常 184 件等）、代謝・栄養障害 12.9% (452 例、内訳：低血糖 286 件、低ナトリウム血症 140 件、高カリウム血症 72 件等）、消化管障害 6.9% (242 例、内訳：胃腸出血 108 件、鼓腸放屁 40 件等）、血小板・出血凝血障害 4.7% (163 例、内訳：頭蓋内出血〔硬膜下血腫除く〕65 件、血小板減少（症）56 件、肺出血 34 件等）、肝臓・胆管系障害 1.3% (46 例、内訳：ビリルビン血症 32 件等) であった。

申請者は、使用成績調査における副作用発現率が、承認時までの臨床試験より高かった理由について、以下のように説明した。使用成績調査においては、本剤が投与された全例を調査対象としたため、承認時までの臨床試験では本剤の投与対象とならなかった合併症を有する重症例も調査対象に含まれたためと考えられ、使用成績調査でみられた患児合併症のうち、承認時までの臨床試験では除外された主な合併症は、脳室内出血 354 例、腎機能低下 159 例及び先天性心奇形 108 例等であった。使用成績調査において、これら疾患のうち副作用発現率が非合併例に比べて有意に高かった疾患は腎機能低下（「2-3.特別な背景を有する患者」の項において後述）及び壊死性腸炎であった。壊死性腸炎を合併していた患児の症例数は 41 例と少なかったため、壊死性腸炎が副作用発現率に及ぼす影響を考察することは困難と考えられる。壊死性腸炎は、添付文書の重大な副作用の項に記載され注意喚起されているため、現時点で新たな対策の必要性はないと考えられるが、今後も継続的に安全性情報を収集して、必要に応じて対応を検討したい。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、日齢、出生時体重、在胎週数、投与前動脈管開存症（以下、「PDA」という。）スコア合計、総投与量、平均 1 日投与量、投与回数、併用薬剤の有無、併用療法の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、患児合併症の有無及び母体合併症の有無が検討された。その結果、日齢、出生時体重、在胎週数、投与前 PDA スコア合計、総投与量、平均 1 日投与量、投与回数、併用薬剤の有無、腎機能障害の有無及び患児合併症の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。日齢について、日齢毎の副作用発現率は、「2 日以下」の患児 43.1% (767/1,780 例)、「3 日以上 7 日以下」の患児 54.4% (510/938 例)、「8 日以上 14 日以下」の患児 56.2% (249/443 例)、「15 日以上」の患児 49.4% (163/330 例) であり、日齢が早いほど副作用発現率が低い傾向が示された。日齢が早い患児では 1 日投与量及び総投与量が少ない傾向にあったためと考えられる。出生時体重及び在胎週数について、出生時体重が軽いほど、また在胎週数が短いほど、副作用発現率が高い傾向が示された。患児の未熟性が副作用の発現状況に影響を及ぼしたためと考えられる。投与前 PDA スコアについて、当該 PDA スコア合計が「2 以下」の患児における副作用発現率は、43.3% (432/998 例) であり、「3 以上」の患児での 50.9% (1,012/1,990 例) より低かった。PDA スコアが高いほど全身状態が不良であり、副作用が発現しやすい状況にあったためと考えられる。総投与量、平均 1 日投与量及び投与回数について、いずれも多いほど副作用発現率が高い傾向が示された。インドメタシンの曝露量が多くなったためと考えられる。併用薬について、併用薬剤「有」の患児における副作用発現率は 49.9% (1,516/3,041 例) であり、「無」の患児の 38.1% (170/446 例) より高かった。主な薬効別併用薬剤は、強心剤 2,224 例、抗生物質製剤 1,592 例、利尿剤 1,132 例、血液製剤 538 例等であり、強心剤や利尿剤などが併用された患児において副作用発現率が有意に高かった。強心剤や利尿剤が投与された患児において、より多くの薬剤が併用されていたこと並びに全身状態が不良であったことが、副作用発現率に影響を及ぼしたと考えられる。腎機能障害について、腎機能障害「有」の患児における副作用発現率は 61.9% (122/197 例) であり、「無」の患児の 47.6% (1,567/3,294 例) より高かった（「2-3.特別な背景を有する患者」の項において後述）。合併症について、患児合併症「有」の患児における副作用発現率は 49.4% (1,549/3,135 例) であり、「無」の患児の 39.4% (140/355 例) より高かった。主な合併症は、新生児呼吸窮迫症候群（以下、「RDS」という。）2,297 例、新生児仮死 1,308 例、感染症 398 例、脳室内出血 354 例、肺出血 325 例（合併症の重複有り）等であり、新生児仮死、代謝・血液疾患、腎機能障害（「2-3.特別な背景を有する患者」の項において後述）及び他の新生児・胎児疾患（双胎間輸血症候群、胎便栓症候群、新生児痙攣及び早産児等）を合併していた患児において副作用発現率が有意に高かった。新生

児仮死の患児では、仮死による虚血状態が様々な症状の発現に影響を及ぼしたものと考えられる。代謝・血液疾患を合併していた患児に発現した副作用は、本剤の薬理作用によるものか、合併症の病態そのものの変化かの判別が困難であった。他の新生児・胎児疾患を合併していた患児では、合併症自体のリスクが高いことで、有害事象を併発する可能性が高かったことが考えられる。

新調査票（「1. 市販後調査全般について」参照）では、上記の項目以外に安全性に大きく影響すると考えられた項目（本剤治療前の PDA 治療剤、母体情報としての分娩形式や妊娠中投与薬剤の有無及び授乳の有無）が追加され、新調査票により収集された 2,871 例を対象にこれら新たに追加された患児の背景別の副作用発現率が検討された。その結果、妊娠中の母体投与薬剤であるインドメタシン併用の有無により副作用発現率に有意差が認められた。インドメタシンは 6.1%（174/2,871 例）の症例で使用されており、母体のインドメタシンの併用「有」の患児における副作用発現率は 55.8%（97/174 例）であり、「無」の患児の 46.9%（1,246/2,656 例）より高かった。本剤治療前の PDA 治療剤の有無及び分娩形式による副作用発現率に有意差は認められず、授乳による副作用発現率の有意な上昇は認められなかった。医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2 有効性

安全性集計対象症例 3,491 例のうち、適応外使用症例 114 例（予防投与 14 例、バーター症候群 1 例、動脈管閉鎖後の投与 1 例、出生時体重 2,500g 以上 98 例）、有効性判定未記載の症例 1 例の計 115 例が除外され、3,376 例が有効性集計対象症例とされた。有効性は、動脈管の閉鎖、臨床所見及び PDA スコア合計等をもとに総合的に「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で担当医師により評価された。「改善」と評価された症例の割合（以下、「有効率」という。）は、85.7%（2,894/3,376 例）であった。一方、承認時までに実施された一般臨床試験（多施設共同非盲検試験）では、有効性は、心エコーによる動脈管の閉鎖の確認、臨床所見及び PDA スコア合計をもとに総合的に「極めて有効、有効、やや有効、無効、判定不能」の 4 段階 5 区分で治験担当医師により評価され、「やや有効」以上の有効率は 100%（有効性評価症例：21 例）であった。使用成績調査における有効率は承認時までの臨床試験における有効率より低かったが、患児の背景（出生時体重、在胎週数、合併症、併用薬剤等）が臨床試験と使用成績調査で異なること及び海外臨床研究（Bhat R et al. *Pediatric Clin North Am* 29: 1117-1136, 1982）におけるインドメタシンナトリウム静脈内投与によって動脈管が閉鎖した症例の割合（以下、「動脈管閉鎖率」という。）が 79～89%であったこと等を考慮すると本調査での有効率に特に問題はないと申請者は説明した。

また、有効性集計対象症例のうち動脈管閉鎖の有無が明確な症例（判定不能、不明・未記載の 458 例を除く）における本剤投与後の動脈管閉鎖率は 80.1%（2,338/2,918 例）であった。有効性集計対象例 3,376 例のうち、本剤投与前後で、心胸比、心雑音、心拍数、脈拍、Precordial pulsation、PDA スコア合計の全てが記載されていた 2,630 例において、各項目の本剤投与後の PDA スコアの平均値は本剤投与前と比較し、いずれも減少した。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、日齢、出生時体重、在胎週数、投与前 PDA スコア合計、総投与量、平均 1 日投与量、投与前回数、併用薬剤の有無、併用療法の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、患児合併症の有無及び母体合併症の有無が検討された。その結果、性別、日齢、出生時体重、投与前 PDA スコア合計、総投与量、平均 1 日投与量、投与前回数、併用療法の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、患児合併症の有無により有効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。性別について、男児の有効率は 87.0%（1,445/1,660 例）であり、女児の 84.4%（1,449/1,716 例）と比較し差は小さく、また性別そのものが有効性に影響したとは考え難いことから、男女別の背景因子（日齢、出生体重、在胎週数、合併症数、重大な合併症例、併用薬剤数、投与前 PDA スコア合計）が検討された。その結果、男児の在胎週数が女児より有意に短かったことから、在胎週数が有効率に影響を及ぼしたと考えられる。日齢について、日齢が早い患児ほど有効率が高かった。日齢が早いうちに本剤が投与開始された症例の中には自然閉鎖が得られるはずであった症例が含まれていること、多くの調査実施施設で PDA が重症化す

るリスクを回避するため、軽症のうちに早期から本剤の投与が開始されていたことから、有効性に差が認められたと考えられる。一方、日齢の遅い時期に本剤の投与が開始された症例の中には、動脈管の自然閉鎖を期待して経過観察していたが、未閉鎖あるいは症候性 PDA となった重症例が含まれることから、日齢が遅いほど有効性が低くなったと考えられる。出生時体重について、出生時体重が重い患児において有効率が高かった。出生時体重が低いほど患児が未熟であることから、出生時体重 1,000g 未満の患児では、より成熟していた 1,000g 以上 1,500g 未満の患児に比べて有効性が低かったと考えられる。投与前 PDA スコア合計について、当該スコア合計が「2 以下」の患児における有効率は 90.1% (864/959 例) であり、「3 以上」の患児の 84.9% (1,640/1,932 例) より高かった。PDA スコア合計が高いほど患児の状態が不良で PDA が難治化し、動脈管の閉鎖が得にくい状況であったためと考えられる。総投与量及び平均 1 日投与量について、いずれも少ないほど有効性が高い傾向が示された。本剤投与により動脈管の閉鎖が得られた場合には投与を終了するため、動脈管の閉鎖が得られにくいほど総投与量及び平均 1 日投与量が多くなったためと考えられる。投与回数毎の有効率は、投与回数 1 回 93.5% (1,152/1,232 例)、2 回 90.1% (670/744 例)、3 回 83.0% (624/752 例)、4 回以上 66.2% (314/474 例)、持続点滴 76.9% (130/169 例) であり、投与回数が多いほど有効性が低い傾向が示された。動脈管の閉鎖が得られにくいほど投与回数が多くなったためと考えられる。併用療法について、併用療法「有」の患児における有効率は 86.5% (2,622/3,032 例) であり、「無」の患児の 79.1% (272/344 例) より高かった。併用療法「有」の患児では、人工喚気及びサーファクタント療法等の併用療法により心不全や合併症が改善されることで全身状態が改善されたためと考えられる。腎機能障害について、腎機能障害「有」における患児の有効率は 74.3% (142/191 例) であり、「無」の患児の 86.4% (2,752/3,185 例) より低かった。腎機能障害「有」の患児において重大な合併症（感染症、脳室内出血、壊死性腸炎、肺出血、仮死及び RDS）を有していた割合は 85.8% (169/197 例) であり、「無」の患児の 79.9% (2,632/3,294 例) より高かった。また、出生体重が低く、在胎週数が短かったことから、患児の状態が未熟で不良であったこと、更に、腎機能障害「有」の患児における本剤投与時の日齢が「無」の患児より遅かったことから、本剤の投与開始が遅れたこと等によって、本剤の有効性が十分に発揮されなかったと考えられる。肝機能障害について、肝機能障害「有」の患児における有効率は 61.3% (19/31 例) であり、「無」の患児の 85.9% (2,875/3,345 例) より低かった。肝機能障害「有」の有効性集計対象症例が 31 例（全有効性集計対象症例の 0.9%）と少なかったため、有効性に差が認められた理由を考察することは困難と考えられる。合併症について、患児合併症「有」の患児における有効率は 86.3% (2,622/3,038 例) であり、「無」の患児の 80.7% (272/337 例) より高かった。検討された各合併症（新生児仮死、RDS、感染症、代謝・血液疾患、循環器系疾患、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、消化器系疾患、肺出血、肝疾患、腎疾患、先天異常、他の呼吸器系疾患、他の新生児・胎児疾患及びその他の疾患）の有無のうち、RDS、先天異常、消化器系疾患及び腎疾患の合併の有無により有効率に有意差が認められた。RDS「有」の患児における有効率は 88.0% (1,993/2,264 例) であり、「無」の患児の 81.0% (901/1,112 例) より高かった。併用療法により RDS が改善されることで、全身状態が改善されたためと考えられる。先天異常「有」の患児における有効率は 67.3% (109/162 例) であり、「無」の患児での 86.7% (2,785/3,214 例) より低かった。先天異常は、心室中隔欠損症、心房中隔欠損症等の先天性心疾患やダウン症候群等の染色体異常によるものが多く、これらの症例で心不全が改善されずに本剤の有効性が低下したものと考えられる。消化器系疾患「有」の患児における有効率は 70.8% (68/96 例) であり、「無」の患児での 86.2% (2,826/3,280 例) より低かった。「有」の症例数は 96 例であり、「無」の症例数 3,280 例に比べて少ないことから、有効性に差が認められた理由を考察することは困難と考えられる。以上、各背景因子で有効性に差が認められたものの、本剤は患児のおかれた状況において危険性よりも有益性が上回ると判断した上で、救命のために本剤による治療が必要であること、本剤の添付文書において「新生児医療及び PDA の患児（未熟児）の管理に習熟した医師が使用するか、又はそれら医師の監督下で使用する」と等を記載し、注意喚起がなされていることから、現時点で新たな対応の必要性はないと考える。

機構は、以下のように考える。本剤が適用される PDA の患児における、合併症及び併用療法等の背景因子は多岐にわたる等、PDA の患児の病態は複雑であり、本剤の有効性に影響を与える因子を特定することが困難であることも理解でき、新生児医療及び PDA の患児の管理に習熟した医師、又はそのような医師の管理下で、本剤の投与による危険性よりも有益性が上回ると判断した上で、本剤を使用することに支障はないと考える。以上を踏まえ、本剤の有効性について、現時点では大きな問題点はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（腎機能障害及び肝機能障害を有する患者）について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。

腎機能障害「有」の患児は 197 例収集され、副作用発現率は 61.9% (122/197 例) であり、「無」の患児の 47.6% (1,567/3,294 例) より有意に高かった。腎機能障害「有」の患児にみられた主な器官別大分類別副作用の発現率及びその内訳は、泌尿器系障害 47.2% (93/197 例、内訳：乏尿 56 件、腎機能異常 23 件、血中クレアチニン上昇 19 件、BUN 上昇 9 件等)、代謝・栄養障害 16.2% (32/197 例、内訳：低血糖 25 件等)、消化管障害 12.7% (25/197 例、内訳：胃腸出血 12 件等)、血小板・出血凝血障害 10.7% (21/197 例、内訳：血小板減少 (症) 8 件等) であった。腎機能障害「有」の患児で副作用発現率が高かったことについて、申請者は以下のように説明した。腎機能障害の有無別で患児の背景を比較したところ、腎機能障害「有」の患児では、「無」の患児に比べて患児の在胎週数は有意に短く (腎機能障害「有」の患児 27.2±3.4 週、「無」の患児 28.6±3.6 週)、出生時体重は有意に軽かった (腎機能障害「有」の患児 1,008.5±520.0g、「無」の患児 1,185.7±517.1g)。また、腎機能障害「有」の患児では、重大な合併症 (感染、脳室内出血、壊死性腸炎、肺出血、新生児仮死及び RDS) を有する症例率が有意に高く (腎機能障害「有」の患児 85.8% (169/197 例)、「無」の患児 79.9% (2,632/3,294 例))、投与前 PDA スコア合計が有意に高かった (腎機能障害「有」の患児 4.3±1.8、「無」の患児 3.4±2.0)。以上のような背景の違いにより、腎機能障害「有」の患児で副作用発現率が高くなったものと考えられる。腎機能障害「有」の患児における重篤な副作用の発現率は 21.3% (42/197 例、62 件) であり、「無」の患児での 8.9% (292/3,294 例) より有意に高かった。腎機能障害「有」の患児における主な重篤な副作用の内訳は、乏尿 (乏尿、尿量減少) 7 件、頭蓋内出血 (硬膜下血腫を除く) 及び腎機能異常 (腎機能障害、腎不全、腎障害) 各 6 件、無尿 5 件、腸炎 (壊死性腸炎)、腸管穿孔及び血小板減少 (症) 各 3 件であり、予後不良な症例 (転帰が「死亡」、「未回復」及び「後遺症」) が多かった。腎機能障害「有」の患児において、未知の副作用は 8 例 10 件みられた。その内訳は、痙攣 2 件、水頭 (症)、脳症 (白質脳症)、心不全、状態悪化 (心不全悪化)、肝不全、肝出血、腹腔内出血及び網膜障害 (網膜症) 各 1 件であった。痙攣、水頭 (症)、心不全、状態悪化 (心不全悪化)、肝不全、肝出血、腹腔内出血及び網膜障害 (網膜症) は重篤であった。腎機能障害「有」の患児に本剤を投与する場合の安全性について、申請者は以下のように説明した。既に本剤の添付文書の禁忌の項に「重篤な腎機能障害のある患児」を記載しており、使用上の注意においても、定期的な検査を行って腎機能に十分注意すること、PDA 管理に習熟した医師が使用すること、消化管症状に十分注意すること及び出血症状の観察を十分に行うこと等について注意喚起している。したがって、現時点で他に新たな対応の必要性はないものと考えられるが、今後も継続的に安全性情報を収集し、必要に応じて対応を検討したい。

有効性集計対象である腎機能障害「有」の患児 191 例の有効率は 74.3% (142/191 例) であり、「無」の患児 86.4% (2,752/3,185 例) より有意に低かった (「2-2 有効性」の項において前述)。

肝機能障害「有」の患児は 36 例収集され、副作用発現率は 36.1% (13/36 例) であり、「無」の患児では 48.5% (1,676/3,455 例) であった。肝機能障害「有」の患児でみられた主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、泌尿器系障害 16.7% (6/36 例、内訳：乏尿 (乏尿、尿量減少) 5 件、消化管障害 13.9% (5/36 例、内訳：胃腸出血 3 件等)、血小板・出血凝血障害 8.3% (3/36 例、内訳：頭蓋内出血 [硬膜下血腫を除く] 2 件等) であった。肝機能障害「有」の患児において、重篤な副作用は 9 例 11 件みられた。その内訳は腸管閉塞 (腸重積症)、メレナ (血便)、胃腸出血 (消化管出血)、高カリウム血症、低酸素 (症)、肺浸潤 (間質性肺疾患)、頭蓋内出血 (硬膜下血腫を除く)、血小板減少 (症)、BUN 上昇、乏尿 (尿量減少)、感染悪化が各 1

件であった。未知の副作用は2例3件みられた。その内訳は、低酸素（症）、肺浸潤（間質性肺疾患）及び脳症（白質脳症）の各1件であり、低酸素（症）及び肺浸潤（間質性肺疾患）は重篤であった。肝機能障害「有」の患児に本剤を投与する場合の安全性について、申請者は以下のように説明した。使用上の注意の重要な基本的注意の項で「重篤な肝機能障害が報告されているので、検査を実施するなど肝機能に十分注意すること」等と注意が喚起されている。現時点で安全性に関して特に問題点はないと考えられるが、引き続き、肝機能障害を合併している患児では肝機能に注意して本剤を使用する必要があると考える。

有効性集計対象である肝機能障害「有」の患児31例の有効率は61.3%（19/31例）であり、「無」の患児85.9%（2,875/3,345例）より有意に低かった（「2-2 有効性」の項において前述）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

3. 副作用及び感染症について

3-1 重篤な副作用

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は、378例547件みられた。そのうち、再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は、360例494件であり、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、45例53件であった。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用の内訳は、乏尿93件、腎機能異常52件、頭蓋内出血（硬膜下血腫を除く）49件、腸管穿孔42件、肺出血28件、腸炎（壊死性腸炎）27件、低血糖20件、血小板減少（症）18件、胃腸出血及び急性腎不全各16件、高カリウム血症15件、播種性血管内凝固症候群（以下、「DIC」という。）及び無尿各12件、血中クレアチニン上昇11件、敗血症7件、鼓腸放屁、低ナトリウム血症及び出血各5件、胃穿孔（胃破裂を除く）及び感染悪化各4件、イレウス、腸管閉塞、腹膜炎、黄疸、循環不全各3件等であり、転帰は、回復200件、軽快75件、未回復85件、後遺症15件、死亡115件、不明4件であった。転帰死亡症例について、申請者は以下のように説明した。転帰が「死亡」となった症例95例に発現した重篤な副作用115件の主な内訳は、頭蓋内出血21件、腎機能異常14件、腸炎（壊死性腸炎）13件、腸管穿孔12件、肺出血11件、敗血症7件、DIC及び乏尿各5件であった。死亡した患児95例のうち、超低出生体重児（1,000g未満）は73例、極低出生体重児（1,000g以上1,500g未満）は19例、低出生体重児（1,500g以上2,500g未満）は3例であり、患児の多くは未熟性が高く、消化管や肺等の臓器形成や免疫・防御機構が未発達であったと考えられる。また、一般的にPDAの患児は、新生児仮死、RDS、心不全、腎不全、肺出血、頭蓋内出血や感染症等を合併していることが多く、これらの合併症は本剤の投与に係わらず死亡となるリスクがあると考えられている。本調査で対象となった症例の約90%において何らかの合併症を有しており、新生児仮死、RDS等の疾患を合併している割合が高かった。したがって、本剤の投与に係わらず、これらの障害を発症又は増悪する可能性も高かったと考えられる。死亡と本剤の副作用との直接的な関連性を特定することは困難であった。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用として、心不全（心原性ショックを除く）7件、網膜障害（網膜症）4件、痙攣、脳症（白質脳症）、腹腔内出血、徐脈及び水頭症各3件、胃穿孔（胃破裂）、高血糖（血糖値の異常を除く）（高血糖、血糖上昇）、状態悪化（心不全悪化）、低血圧及び溶血性貧血各2件、難聴、消化管障害、肝不全、肝出血、糖尿病性昏睡、抗利尿ホルモン（ADH）分泌不適合症候群、心筋収縮力低下、AVブロック、心室性頻脈、気胸、呼吸不全、呼吸抑制、低酸素（症）、肺水腫、肺浸潤、溶血及び頭蓋内出血（硬膜下血腫）各1件がみられ、これら副作用の症例の転帰は、回復10件、軽快11件、未回復6件、後遺症6件、死亡19件、不明1件であった。未知の重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。心不全及び状態悪化（心不全悪化）について、収集された9件のうち転帰が「死亡」となった症例は7件であった（転帰が「死亡」となった症例については後述）。転帰が「死亡」以外の2件については、心不全が経過により悪化したものと考えられたため、本剤との因果関係は否定的と考えられる。網膜障害（網膜症）について、いずれの患児も多く合併症（RDS、新生児仮死等）を有しており、呼吸障害があったため人工呼吸

を必要としていたこと等、原疾患及び合併症の影響が考えられたことから、本剤との関連性は明確ではないと考えられる。また、未知の重篤な副作用の転帰が「死亡」となった症例について、申請者は以下のように説明した。転帰が「死亡」となった症例 17 例に発現した副作用 19 件の内訳は、心不全 6 件、痙攣、低血圧及び腹腔内出血各 2 件、消化管障害、肝不全、肝出血、気胸、呼吸不全、低酸素（症）、肺浸潤、頭蓋内出血（硬膜下血腫）、徐脈及び状態悪化（心不全悪化）各 1 件であった。心不全が発現した 6 例及び状態悪化（心不全悪化）が発現した 1 例は、患児の原疾患・合併症（RDS、肺炎、新生児仮死等）あるいは副作用により全身状態が悪化し、最終的に心不全となり死亡したと考えられ、本剤と心不全発症の直接的な因果関係は否定的と考えられる。痙攣が発現した 2 例のうち 1 例は、患児の原疾患・合併症（RDS、心不全、新生児仮死、肺出血等）が発現した影響が考えられ、残りの 1 例は、同時期に発現した頭蓋内出血の影響が考えられるため、本剤と痙攣との関連性は明確でないと考えられる。低血圧及び徐脈が発現した 1 例は、患児の原疾患・合併症（RDS、新生児仮死等）の影響が考えられるため、本剤と低血圧との関連性は明確でないと考えられる。腹腔内出血が発現した 2 例は、患児の血管の脆弱性が疑われること等の患児の未熟性の影響が考えられ、本剤と腹腔内出血との関連性は明確でないと考えられる。低酸素（症）及び肺浸潤が発現した 1 例は、慢性肺疾患の悪化により死亡したと考えられる。その他の未知の重篤な副作用の転帰が「死亡」となった症例は、いずれも患児の原疾患・合併症の影響が大きかったと考えられることから、本剤と副作用との因果関係を特定することは困難であると考えられる。以上より、使用上の注意から予測できない重篤な副作用について現時点で使用上の注意の改訂の必要はないものと考えられると申請者は説明した。

3-2 未知の副作用

再審査期間中に収集された副作用のうち、再審査期間終了時点での使用上の注意から予測できない未知の副作用は 78 例 91 件であり、非重篤なものは 38 件であった。非重篤な未知の副作用のうち、主な副作用は、アシドーシス（代謝性アシドーシス）4 件、脳症（白質脳症）、網膜障害（網膜症）、糖尿（尿糖、尿糖陽性）及び高血圧各 3 件、低血圧及び気道出血各 2 件であった。申請者は、非重篤な未知の副作用について、以下のように説明した。アシドーシス（代謝性アシドーシス）について、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により一時的に腎血流量が減少し、尿中への酸排泄が低下していた可能性が考えられたが、使用上の注意で腎への影響について注意喚起を行っている。糖尿（尿糖、尿糖陽性）について、本剤投与と糖尿発現の時間的關係が明確でなく、偶発的な検査値異常の可能性も考えられることから、本剤との関連性は明確ではないと考えられる。網膜障害（網膜症）について、いずれの患児も呼吸障害があったため人工呼吸を必要としていたこと等の影響が考えられたことから、本剤との関連性は明確ではないと考えられる。脳症（白質脳症）、高血圧及び低血圧について、原疾患・合併症（RDS、新生児仮死、肺出血等）の増悪等、他の要因の影響も考えられ、本剤との関連性が明確でないと考えられる。気道出血について、本剤の投与と症状の発現及び回復との時間的關係に乏しかったことから、本剤との関連性は明確ではないと考えられる。以上、これらの副作用について使用上の注意への追記の必要性を検討したが、現時点ではこれら未知の副作用について、使用上の注意への追加記載は行わず、今後も同様の情報の収集・評価に努める。上記以外の副作用については、いずれも発現件数が少なく十分な評価が困難であるため、今後も同様の情報の収集・評価に努めることとする。

なお、再審査期間中に本剤による感染症の報告はなかった。

機構は、再審査申請後の重篤な副作用及び現在の使用上の注意から予測できない副作用の発現状況及び本剤との関連性について説明した上で、注意喚起等の対応の必要性について説明するよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。再審査申請時から平成 21 年 2 月 27 日までに重篤な副作用を 100 件収集した。発現した副作用の主な内訳は、脳室内出血 12 件、腸管穿孔 11 件、小腸穿孔 9 件、壊死性大腸炎、新生児壊死性腸炎及び消化管穿孔各 6 件、腸管拡張症 4 件、乏尿、肝出血、脳出血、肺出血及び肺炎各 3 件であった。未知の副作用である腸管拡張症、肝出血及び肺炎を除いた重篤な副作用は、再審査期間中と終了以降

で同様の発現傾向であり、いずれも使用上の注意の重要な基本的注意及び副作用等の項に記載済みであることから、現時点で新たな対応の必要はないと考えられるが、今後も継続的に安全性情報を収集し、必要に応じて対応を検討したい。未知の副作用は45件収集した。主な内訳は、腸管拡張症4件、肝出血及び肺炎各3件で、いずれも重篤であった。また、再審査期間中に収集されなかったが、再審査申請以降新たに収集した未知で重篤な副作用は、点頭てんかん、動脈瘤、肺膿瘍、無気肺、壊死性筋膜炎、小腸閉塞、死亡、浮腫及び多臓器不全各1件であった。いずれの未知の副作用も、本剤以外に原疾患や合併症及び患児の未熟性等の他の要因による可能性も考えられ、本剤との関連性については評価困難と考えられる。また、転帰が「死亡」であった症例16例に発現した副作用21件の内訳は、肺炎、脳室内出血、壊死性大腸炎、小腸穿孔及び肝出血各2件、壊死性筋膜炎、高カリウム血症、脳出血、頭蓋内出血、心不全、肺出血、消化管穿孔、腹膜炎、腎不全、死亡及び多臓器不全各1件であったが、転帰死亡16例のうち文献・学会報告が14例、自発報告が2例であったことから、医師のコメント等の情報が不足していたため、本剤と死亡との直接的な関連性の特定は困難であった。したがって、これら未知の副作用の発現と本剤との関連性は明確でないことから、現時点で新たな対応の必要性はないと考えられるが、今後も継続的に安全性情報を収集して、必要に応じて対応を検討したい。

なお、申請者は、使用成績調査において、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（以下、「GOT」という。）上昇及び血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（以下、「GPT」という。）上昇各2件及び黄疸3件が収集され、再審査申請以降にもこれら副作用を発現した症例が収集されたことを踏まえ、再審査申請後の判断について以下のように説明した。「検査を実施するなど肝機能に十分注意すること」及び「黄疸が悪化するおそれがある」といった注意喚起がされていることを踏まえ、これらの副作用を添付文書に反映する必要があると判断した。製造販売後に収集された副作用の重篤度等も考慮し、その他の副作用の項に「肝臓」の分類を新設し、「肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇）」を新たに記載し、その他の副作用の項の「その他」の分類に「黄疸」を新たに記載したいと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用について

再審査期間中及び再審査申請後現時点までに収集した副作用において相互作用によることが示唆された副作用は収集されなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報について

平成21年7月現在、インドメタシン注射剤は18カ国で承認、販売されている。

再審査期間中及び再審査申請後現時点までに、国内外における緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかった。

6. 研究報告について

本剤の再審査期間中に報告された安全性に関する研究報告は6報であった。申請者は、これらの研究報告について以下のように説明した。6報の内訳は動物実験に関する1報、臨床研究に関する5報であった。臨床研究に関する5報のうちの3報では、本剤投与中の患児において脳室周囲白質軟化症、未熟児網膜症又は脳性麻痺の発症が報告されたが、いずれも患児の背景等の情報が不足していること等から本剤との関連性を評価することは困難であった。また、臨床研究に関する残りの2報では、本剤が投与された患児に乏尿、脳室内出血、壊死性腸炎、気管支肺異形性が高頻度で発現したことについて報告されたが、症例数が少ないこと及び各患児の背景、酸素療法の有無等、他の要因による影響も考えられることから、当該研究の結果を以てこれら有害事象が高頻度で発現する可能性を考察することはできないと判断した。動物実験に関する1報ではマウスにおいてインドメタシンとβ-グルカンとの併用により致死毒性が発現したことが報告されたが、インドメタシンの投与量が5mg/kg/日とヒトでの投与量に比べ高用量であり、マウスが死亡しうる用量であったことから、当該研

究の結果のみを以て本剤とβ-グルカンとの併用の危険性を考察することは困難であると判断した。したがって、現時点でこれらの研究報告を踏まえた新たな対応の必要はないと考えられるが、今後も関連情報を継続的に収集・評価し、必要に応じて対応に努めることとする。
機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）と判断した。

以上