

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

未熟児動脈管開存症治療剤

インダシン[®] 静注用1mgINDACIN[®] IV 1mg
静注用インドメタシンナトリウム

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 バイアル中にインドメタシンとして1mg（インドメタシンナトリウム水和物として1.21mg）を含有する。
一般名	和名：インドメタシンナトリウム水和物（JAN） 洋名：Indometacin sodium hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2005年2月21日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2005年6月10日（販売名変更による） 販売年月日：1994年12月15日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノーベルファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター 〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24 フリーダイヤル：0120-003-140 受付時間：平日 9:00～18:00（土、日、祝日、年末年始を除く） 医療関係者向け WEB サイト： https://nobelpark.jp/

本IFは2023年9月改訂（第1版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	25
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	25
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	25
3. 製品の製剤学的特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 警告内容とその理由	26
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	2. 禁忌内容とその理由	26
6. RMP の概要	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
II. 名称に関する項目	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
1. 販売名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	27
2. 一般名	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
3. 構造式又は示性式	4	7. 相互作用	29
4. 分子式及び分子量	4	8. 副作用	30
5. 化学名（命名法）	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	10. 過量投与	33
III. 有効成分に関する項目	6	11. 適用上の注意	33
1. 物理化学的性質	6	12. その他の注意	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	IX. 非臨床試験に関する項目	34
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	1. 薬理試験	34
IV. 製剤に関する項目	8	2. 毒性試験	34
1. 剤形	8	X. 管理的事項に関する項目	36
2. 製剤の組成	8	1. 規制区分	36
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	2. 有効期間	36
4. 力価	8	3. 包装状態での貯法	36
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	4. 取扱い上の注意	36
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	5. 患者向け資材	36
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	6. 同一成分・同効薬	36
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	7. 国際誕生年月日	36
9. 溶出性	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	36
10. 容器・包装	9	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	37
11. 別途提供される資材類	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	37
12. その他	10	11. 再審査期間	37
V. 治療に関する項目	11	12. 投薬期間制限に関する情報	37
1. 効能又は効果	11	13. 各種コード	37
2. 効能又は効果に関連する注意	11	14. 保険給付上の注意	37
3. 用法及び用量	11	XI. 文献	38
4. 用法及び用量に関連する注意	11	1. 引用文献	38
5. 臨床成績	12	2. その他の参考文献	38
VI. 薬効薬理に関する項目	20	XII. 参考資料	39
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20	1. 主な外国での発売状況	39
2. 薬理作用	20	2. 海外における臨床支援情報	39
VII. 薬物動態に関する項目	21	XIII. 備考	40
1. 血中濃度の推移	21	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	40
2. 薬物速度論的パラメータ	23	2. その他の関連資料	40
3. 母集団（ポピュレーション）解析	23		
4. 吸収	23		
5. 分布	23		
6. 代謝	24		
7. 排泄	24		
8. トランスポーターに関する情報	24		

略語表

略語	略語内容（英名）	略語内容（和名）
ADF	antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン
AFD	appropriate for date	妊娠週数相当体重児
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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	血清尿素窒素
CLD	chronic lung disease	慢性肺疾患
Cr	creatinine	クレアチニン
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CVD	cardiovascular disease	心血管疾患
IVH	intraventricular hemorrhage	脳室内出血
LA/AO	left atrial aortic root ratio	左心房・大動脈比
LVDd	left ventricular end-diastolic diameter	左心室拡張末期径
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
NICU	Neonatal Intensive Care Unit	新生児集中治療管理室
PDA	patent ductus arteriosus	動脈管開存症
PVL	periventricular leukomalacia	脳室周囲白質軟化症
RDS	respiratory distress syndrome	新生児呼吸窮迫症候群

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インダシン® 静注用は Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U. S. A. において開発されたプロスタグランジン生合成阻害作用を有するインドメタシンナトリウムの注射用製剤である。

未熟児の動脈管開存症 (Patent Ductus Arteriosus, 以下 PDA) に対する治療として、一般的に、水分制限、利尿剤投与等の保存的療法が行われ、それらで十分な治療的効果が得られなかった場合に、プロスタグランジン生合成阻害剤が投与される。

従来、未熟児 PDA に対してインドメタシンの経口剤又は坐剤投与による治療が行われていたが、より確実な効果の期待できるインドメタシンの静注用製剤の本邦での開発・市場導入が要望されていた。開発にあたっては、対象患者が少なく、本効能に対して既に承認された適当な代替薬がないことから、1993 年 11 月に「希少疾病用医薬品」の指定を受け [希少疾病用医薬品指定番号：(5 薬 B) 第 7 号]、希少疾病用医薬品として開発することになった。

本邦での臨床試験は海外での臨床試験成績が集積されていることから、一般臨床試験 (第Ⅲ相) のみを行うこととし、目標症例数を 20 例として、1991 年 9 月より治験が開始された。その結果、インダシン® 静注用は未熟児 PDA に対し、有用性が確認されたので 1994 年 10 月 5 日、輸入承認を得るに至った。

2013 年 1 月にインダシン® 静注用 1mg は MSD 株式会社よりノーベルファーマ株式会社に製造販売承認の承継が行われた。

注) 2005 年 6 月にインダシン® 静注用はインダシン® 静注用 1mg に名称変更した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、未熟児動脈管開存症に対する薬物療法剤である。(P.11 参照)

4. 効能又は効果

○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

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床症状 (呼吸困難、連続性心雑音、precordial pulsation、心肥大、肺うっ血等) 又は超音波検査法で動脈管開存症と確定診断された患児にのみ、本剤の適用を考慮すること。なお、可能な限り超音波ドップラー法で動脈管開存を介した左-右シャントの存在やその程度を評価した上で、本剤の適用を考慮することが望ましい。

(2) 通常、3 回以内の投与で動脈管閉鎖が期待できる。(P.11 参照)

6. 用法及び用量

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。

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

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。

(3) 国内臨床試験における副作用発現頻度は 43.5% (10/23 例) であった。主な副作用は尿量減少 13.0% (3/23 例)、血清クレアチニン上昇 13.0% (3/23 例) 及び低血糖 13.0% (3/23 例) であった¹⁾。

製造販売後調査の使用成績調査における副作用発現頻度は、安全性評価対象症例 3,491 例中 1,689 例 (48.4%) であった。主な副作用は、尿量減少 944 件 (27.0%)、血清クレアチニン上昇 334 件 (9.6%)、低血糖 286 件 (8.2%)、BUN 上昇 214 件 (6.1%)、腎機能異常 184 件 (5.3%) であった²⁾。(P.31 ~ 33 参照)

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック (0.1%)

血圧低下、チアノーゼ等があらわれることがある。

11.1.2 胃腸出血 (3.2%)、下血 (0.6%)、小腸及び大腸等における消化管穿孔 (1.0%)、イレウス (0.6%)、壊死性腸炎 (0.8%) [8.3、8.4 参照]

11.1.3 急性腎不全 (0.4%)、無尿 (0.4%)、尿毒症 (頻度不明)、血尿 (0.7%)

重篤な腎障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.4 播種性血管内凝固症候群等の凝固障害 (0.6%)、頭蓋内出血 (1.9%)、肺出血 (1.0%)

致命的な頭蓋内出血が報告されている。[8.10 参照]

11.1.5 肺高血圧 (0.03%)

11.1.6 低血糖 (8.2%) [8.6 参照]。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、インドメタシンをナトリウム塩とすることにより水溶性を高め、静脈内投与を可能としたインドメタシン製剤である。(P.6 参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材等

適正使用に関する資材, 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル, 参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	無	—
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

本剤は、1993 年 11 月 15 日付で希少疾病用医薬品の指定を受けた。((5 薬 B) 第 7 号)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

インダシン[®] 静注用 1mg

(2) 洋名

Indacin[®] IV 1mg

(3) 名称の由来

従来発売しているインドメタシン製剤の商品名「インダシン」を使用した。
(成分である Indometacin より命名)

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

インドメタシンナトリウム水和物(JAN)

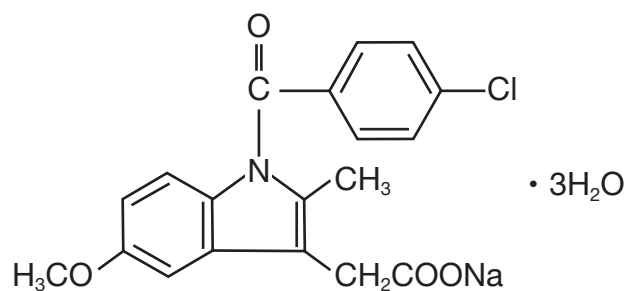
(2) 洋名(命名法)

Indometacin sodium hydrate(JAN)

(3) ステム

インドメタシン系抗炎症剤 - metacin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₉H₁₅ClNNaO₄ • 3H₂O

分子量 : 433.82

5. 化学名（命名法）

Sodium 1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetate trihydrate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

溶 媒	1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方表現
水	12	やや溶けやすい
エタノール (95)	26	やや溶けやすい
アセトニトリル	1.1×10^4	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	2.7×10^5	ほとんど溶けない

インドメタシンナトリウムは水やエタノールなどの極性溶媒に易溶性であるが、非極性溶媒には難溶性である。

溶 媒	溶解度 (mg/mL)
水	100
メタノール	> 500
エタノール	～ 30
イソプロパノール	～ 3
酢酸エチル	～ 1.7
クロロホルム	～ 0.7
アセトン	< 0.1
イソオクタン	< 0.1
アセトアニリル	< 0.1
マクロゴール 300	～ 5.5

(3) 吸湿性

室温、47% R.H. 及び 76% R.H. 条件下で 7 週間放置しても重量変化は認められず、インドメタシンナトリウムは吸湿性でない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 277°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 4.2³⁾

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：インドメタシンナトリウムは不斉中心がないため、旋光性を示さない。

吸光度：インドメタシンナトリウムの吸光度 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$)

(溶媒：メタノール)

318nm	265nm	232nm
149	351	469

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温	54 ヶ月	気密容器中	規格内
苛酷試験（温度）	40℃ 恒温槽	11 ヶ月	二重ポリ袋及び ファイバードラム	結晶水の脱離による水分含量の低下が認められた。 外観、定量値、分解物等は規格内であった。
苛酷試験（光）	11,000 lux （蛍光灯）	6 ヶ月		7 日間で表面に着色を認めた。 6 ヶ月後に 3.5%の分解物を認めた（UV 法における定量）。 定量値、分解物等は規格内であった。

測定項目：外観、水分、定量、分解物

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法のペースト法により測定するとき、波数 3650cm^{-1} 、 3540cm^{-1} 、 1676cm^{-1} 、 1225cm^{-1} 、 1063cm^{-1} 及び 796cm^{-1} 付近に吸収を認める。

(2) 本品につき、炎色反応試験 (1) (1.04) (日局一般試験法) を行うとき、黄色を呈する。

定 量 法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時に溶解液(生理食塩液又は注射用水 1～2mL) を用い溶解後静脈内に投与する粉末(凍結乾燥注射剤)

(2) 製剤の外観および性状

微黄色～黄色の粉末の凍結乾燥注射剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

溶解液	単位 / 用量	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
生理食塩液	1mg/1mL	6.0～7.5	約 1
	1mg/2mL	6.0～7.5	約 1
注射用水	1mg/1mL	6.0～7.5	約 0.05
	1mg/2mL	6.0～7.5	約 0.04

粘度、比重、安定な pH 域については該当資料なし

(5) その他

バイアルは窒素充填している。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分の含量及び添加剤

有効成分の含量: 1 バイアル中インドメタシンとして 1mg (インドメタシンナトリウム水和物として 1.21mg)

添加物: なし

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

- 4- クロロ安息香酸 (PCBA)
- 5- メトキシ-2-メチル-3-インドール酢酸 (MMAA)
- ジアシルヒドラジン
- インドメタシン α -ブチルエステル
- インドメタシンメチルエステル

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5°C ± 3°C	12 ヶ月	定量値、分解物、pH は規格内であった。
	25°C ± 2°C RH 60% ± 5%		定量値、分解物、pH は規格内であった。
加速試験	40°C ± 2°C RH 75% ± 5%	6 ヶ月	定量値、分解物、pH は規格内であった。

測定項目：定量、分解物、pH

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：1mg バイアルにつき日局生理食塩液又は日局注射用水 1～2mL を加え、よく振盪して溶解する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.2 本剤は保存剤含有の溶液に溶解してはならない。

14.1.3 本剤は必ず用時調製すること。また、使用されなかった薬液は廃棄すること。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色のガラスバイアル

ゴム栓：ブチルゴム

キャップ：アルミ / ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

○ 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床症状（呼吸困難、連続性心雑音、precordial pulsation、心肥大、肺うっ血等）又は超音波検査法で動脈管開存症と確定診断された患児にのみ、本剤の適用を考慮すること。なお、可能な限り超音波ドプラー法で動脈管開存を介した左-右シャントの存在やその程度を評価した上で、本剤の適用を考慮することが望ましい。

3. 用法及び用量

6. 用法及び用量

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。

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

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。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 静脈内投与に際し、緩徐に投与すること。

7.2 静脈内投与の最適投与時間は確立されていないが、20～30 分かけて投与することが望ましいとの報告がある。脳、上腸間膜動脈等の血流が低下し、ショック、壊死性腸炎等を起こすことがある

< 設定理由 >

本剤の投与時間と副作用の発現あるいは有効性との関連性を直接比較した報告はないが、インドメタシンが脳血流あるいは上腸間膜動脈血流を低下させ、この血流低下は短時間投与でより強く見られることが報告されている^{4,5,6)}。

短時間（5 分間）投与により明白な脳血流量の低下が認められたため、20 分以上時間をかけて投与することが望ましいとの報告がある⁴⁾。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

◆ 国内多施設共同臨床試験¹⁾

目的	本剤の未熟児（低出生体重児）の PDA に対する効果と安全性を検討する。																										
対象	<p>1991 年 9 月から 1992 年 7 月の期間中に全国 12 施設の NICU に入院していた出生体重 748 ～ 1458g の AFD 極低出生体重児で、症候性 PDA と診断された 23 例 [症候性 PDA の診断] 心臓超音波所見に加え、CVD スコア*3 点以上を示すものとした。 *CVD スコア</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>スコア</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心拍数</td> <td><160</td> <td>160 ～ 180</td> <td>>180</td> </tr> <tr> <td>心雑音</td> <td>無</td> <td>連続性</td> <td>汎収縮期～拡張早期</td> </tr> <tr> <td>脈拍の性状 (bounding pulse)</td> <td>無</td> <td>上腕動脈</td> <td>上腕動脈、足背動脈</td> </tr> <tr> <td>心胸郭比</td> <td>≤ 0.6</td> <td></td> <td>≥ 0.65</td> </tr> <tr> <td>precordial pulsation</td> <td>無</td> <td>触診でわかる</td> <td>視診でわかる</td> </tr> </tbody> </table>			スコア	0	1	2	心拍数	<160	160 ～ 180	>180	心雑音	無	連続性	汎収縮期～拡張早期	脈拍の性状 (bounding pulse)	無	上腕動脈	上腕動脈、足背動脈	心胸郭比	≤ 0.6		≥ 0.65	precordial pulsation	無	触診でわかる	視診でわかる
スコア	0	1	2																								
心拍数	<160	160 ～ 180	>180																								
心雑音	無	連続性	汎収縮期～拡張早期																								
脈拍の性状 (bounding pulse)	無	上腕動脈	上腕動脈、足背動脈																								
心胸郭比	≤ 0.6		≥ 0.65																								
precordial pulsation	無	触診でわかる	視診でわかる																								
投与方法	<p>本剤 1mg を日局生理食塩液又は日局注射用水 1 ～ 2mL で用時溶解し、治療時の患児の生後時間に応じて原則として、12 ～ 24 時間間隔で 3 回行うこととした。本剤は、静脈ラインよりゆっくりと投与し、3 ～ 5 分で血管内に到達するようにした（第 1 治療期）。効果不十分例および動脈の再開存例の場合には、第 2 治療期として第 1 治療期と同様に 12 ～ 24 時間間隔で追加投与した。 なお、第 1 治療期中に動脈管の閉鎖が確認された場合は、それ以上の投与は行わなかった。 また、本剤投与後に無尿または乏尿 (<0.6mL/kg/hr) が認められた場合は、利尿が復したことが明らかになるまでは、次の投与は行わないこととした。</p>																										
評価項目	有効性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> - 臨床所見（血圧、心拍数、呼吸数、尿量、水分摂取量） - CVD スコアおよび胸部 X 線所見（心胸郭比、肺うっ血所見）の変化 - 心臓超音波検査（LA/AO、LVDd、左肺動脈拡張期最大血流速度）、およびカラードプラーまたはパルスドプラー所見 																									
	安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> - 臨床検査値の変動 - 副作用 																									
解析計画	<p>有効性評価対象例は、登録症例 23 例中、プロスタグランジン合成阻害薬（アスピリン）が併用されていた 1 例と抗ショック療法としてステロイドが使用されていた 1 例を除外した 21 例とした。 安全性評価対象例は、全登録 23 例とした。 各評価項目の評価時期は、本剤投与前と最終投与 12 ～ 48 時間後とし、その比較が、計量値は対応のある t 検定 (paired t-test)、カテゴリー値は Wilcoxon 符号付順位検定（マンホイットニー U 検定）を行い、有意水準は両側 5% とした。 なお、有効性および安全性の評価判定は、各評価項目に基づき、5 段階で判定した。</p>																										

症例の背景 (23 例)

在胎週数 (平均±標準偏差)	27.5 ± 2.0 週 (25 ~ 32 週)
出生体重 (平均±標準偏差)	1058.3 ± 216.6 g (748 ~ 1458g)
700 ~ 1000g	10 例
1000 ~ 1500g	13 例
男女比	13 例 / 10 例
主要疾患	
RDS	9 例 (S-TA 補充 8 例)
早発型感染症	2 例 (S-TA 補充 1 例)
Wilson-Mikity syndrome	1 例

S-TA : 人工肺サーファクタント

試験結果

1. 有効性

① 臨床所見の変化 (投与前と投与後の比較)

本剤投与前と最終投与後 (評価時) の臨床所見の変化では、収縮期血圧および拡張期血圧は本剤投与後有意に上昇し ($p < 0.05$, $p < 0.05$; paired t -test)、心拍数および呼吸数は有意に低下したが ($p < 0.001$, $p < 0.05$; paired t -test)、尿量及び水分摂取量は有意な変化を認めなかった。

	症例数	投与前	投与後	検定*
収縮期血圧 (mmHg)	21	52.6 ± 7.3	58.0 ± 6.3	$p < 0.05$
拡張期血圧 (mmHg)	21	30.7 ± 6.0	35.5 ± 6.3	$p < 0.05$
心拍数 (回/min)	21	150.9 ± 13.4	138.1 ± 11.9	$p < 0.001$
呼吸数 (回/min)	21	49.8 ± 14.7	41.5 ± 9.5	$p < 0.05$
尿量 (mL/kg/hr)	20	3.2 ± 1.5	2.7 ± 1.2	NS
水分摂取量 (mL/kg/day)	20	83.2 ± 21.2	92.7 ± 29.0	NS

平均±標準偏差 * paired t -test NS : 有意差なし

② CVD スコアおよび胸部 X 線所見の変化

CVD スコアは本剤投与後には有意に改善し ($p < 0.001$; マンホイットニー U 検定)、評価時の CVD スコアは全例 2 点以下となった。

胸部 X 線所見においては、心胸郭比は本剤投与前が $55.1 \pm 6.0\%$ (平均±標準偏差) であったが、投与後には $51.9\% \pm 5.0\%$ (平均±標準偏差) と有意に低下した ($p < 0.05$; paired t -test)。また、投与前には 14 例に肺うっ血所見が認められていたが、投与後には 3 例となり、有意な改善を示した ($p < 0.001$; paired t -test)。

CVD スコア	投与後								計
	0	1	2	3	4	5	6	7	
0									
1									
2	1								1
3	1								1
4	5	2	1						8
5	4	2							6
6	2	1							2
7	2								7
計	15	5	1						21

マンホイットニー U 検定 $p < 0.001$

③ 心臓超音波検査所見の変化

本剤投与前のLA/AO比、LVDdの平均±標準偏差は、それぞれ1.42 ± 0.37、12.7 ± 2.1mmであったが、投与後にはそれぞれ1.08 ± 0.22、10.7 ± 2.7mmと有意に低下した (p<0.001、p<0.01; paired t-test)。左肺動脈拡張期最大血流速度の評価可能例は12例であったが、血流速度の平均±標準偏差は投与前が39.8 ± 17.2cm/sec、投与後が7.5 ± 5.8cm/secと有意な低下を示した (p<0.001; paired t-test)。また、全例において、カラードップラーまたはパルスドップラーにて動脈管が閉鎖したことが確認された。

④ 有効性評価 (n=21)

有効性評価対象21例において、最終投与12～48時間後に投与前と比較して有効性を5段階で判定した。その結果、「極めて有効」が19例 (90.5%)、「有効」が2例 (9.5%)であった。

極めて有効	有効	やや有効	無効	判定不能
19 (90.5%)	2 (9.5%)	0	0	0

5段階評価判定の判定基準：極めて有効；第1治療期終了後閉鎖、再開存なし
 有効；第2治療期終了後閉鎖、再開存なし
 やや有効；第2治療期終了後閉鎖は完全ではないが、臨床症状が改善
 無効
 判定不能

2. 安全性

① 臨床検査値の変動 (n=23)

投与例全例の平均値では、白血球数、ヘマトクリット、血糖、および血清K値が有意に低下した (paired t-testでp<0.05)。

臨床検査値の異常変動がみられた症例は6例で、血糖低下3例、クレアチニン上昇3例、BUN上昇1例 (この1例はクレアチニン上昇3例中の1例と重複)であり、その詳細は下表のとおりであった。

項目 例数 (%)	初回投与時の 生後日数	本剤投与回数	臨床検査値			因果関係
			投与前	投与後	追跡	
血糖低下 3/22 (13.6%)	12時間	1	56	36*	89	あり
	12時間	1	119	39*	60	あり
	7日	3	90	32*	62	疑いあり
クレアチニン上昇 3/22 (13.6%)	13日	3	0.8	1.3*	0.8	あり
	3日	2	1.9	2.9*	2.1	不明
	4日★	2	1.6	2.7*	1.9	疑いあり
BUN上昇 1/21 (4.8%)	4日★	2	42	54*	33	疑いあり

*: 異常変動 ★: 重複例

② 副作用

安全性評価対象症例中、本剤と因果関係ありまたは因果関係の疑いがあると判定された副作用が6例にみられた。その詳細は下表のとおりであった。

重篤な副作用は消化管穿孔であった。本例は在胎28週、1022gで出生した品胎の第二子であり、RDSがあり人工肺サーファクタントを投与し、日齢2より心雑音が出現したため本剤を12時間毎に3回投与した。本剤投与前から腹部膨満があったが、最終投与3日後に消化管先行が発見され手術を行い、腹膜炎を発症することなく治癒した。病理学的には壊死性腸炎と診断された。

副作用例

症例 No.	症状	程度	処置	転帰	因果関係
A	消化管穿孔	重 度	手術		疑いあり
B	乏尿 (0.6mL/kg/hr. 未満)	中等度	フロセミド投与	回復	あり
C	腹部膨満	中等度	ドパミン投与		疑いあり
D	尿量減少	中等度	なし		あり
E	胃内淡血性分泌物	軽 度			疑いあり
F	尿量減少	軽 度	フロセミド投与		疑いあり

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査データ解析に基づく PDA に対する反応性と腎機能異常の検討報告の概要²⁾

目 的	低出生体重児における本剤の PDA に対する反応性に関連する因子と本剤投与後の腎機能および電解質異常に関連する因子の検討
対 象	使用成績調査のうち、分娩前管理を行った症例および新生児合併症を有する症例を含めた症例を対象とした 1996 年 4 月～2001 年 3 月の使用成績調査症例 2,869 例のうち、先天異常あるいは本剤投与に影響を及ぼす異常がきられた症例、出生体重が 2,500g 超の症例、本剤を持続点滴投与した症例、本剤投与後に動脈管閉鎖の有無を評価していない症例などを除外した 2,538 例を解析対象とした。
投与方法	本剤 0.1 から 0.2mg を 60 分かけて静脈内投与を行い、原則として 3 回した。 投与開始時期は主治医の判断に委ね、投与後は臨床症状と投与後 12～4 時間後に行ったドップラー心エコー検査で PDA を評価した。本剤初回投与後に閉鎖が確認された症例においては、主治医の判断により、2 回目の投与、外科的結紮、水分制限および利尿薬投与による保存治療のいずれかの選択を可能とした。 ただし、重大な副作用が発現した場合、あるいはドップラー心エコー検査で閉鎖が確認された場合には 3 回未満でも投与を中止した。
評価項目と評価法	1) 腎機能及び電解質異常： 以下の 5 項目のうち、1 項目でも満たした場合を腎機能及び電解質異常とした。 ① 排尿量が 40% 超減少 ② 血清クレアチニンが 1.7mg/dL 超に上昇 ③ BUN が 40mg/dL に上昇 ④ 血清カリウムが 7mgEq/L に上昇 ⑤ 血清ナトリウムが 125 mEq/L 未満に減少 2) PDA に対する反応性の評価： 臨床症状とドップラー心エコー検査で PDA を評価し、PDA の症状がみられた場合あるいはドップラー心エコー検査で閉鎖が確認できない場合は「反応不良」とした。 また、一旦臨床的に閉鎖と診断された後に、PDA の症状がみられた場合あるいはドップラー心エコー検査で閉鎖が確認できない場合は「再開存」とした。
解析方法	単変量解析は χ^2 検定を行い、二変量解析で $p < 0.1$ であった変数について多重ロジスティック回帰分析を行い、効果と腎機能及び電解質異常に独立因子としての影響の強さをオッズ比（± 95% CI）で評価した。 ロジスティック回帰モデルへの適合度は、Hosmer and Lemeshow goodness of fit test により評価した。 欠測値があった症例は、解析から除外した。また、解析対象変数のうち、10% 超の欠測があった変数は解析から除外した。 なお、出生体重と分娩週数には強い相関があるため、出生体重と分娩週数も二変量解析・多変量解析の変数から除外した。

本剤の使用成績調査症例のうち、PDA に対する反応性と腎機能異常を検討した低出生体重児の背景 (2,538 例)

新生児側因子	
在胎週数 (数)	28.7 ± 3.2 (中央値 28.3、95%CI 24.1 ~ 34.6)
出生体重 (g)	1,125 ± 426 (中央値 1,042、95%CI 574 ~ 1,965)
投与前 CVD スコア (点)	3.3 ± 2.0 (中央値 3、95%CI 0 ~ 7)
性別	男 : 50% 女 : 50%
SGA (Small for gestational age) ^a	18.4%
新生児仮死	44.1%
RDS	72.7%
重症感染症	11.9%
脳室内出血 グレード I または II	7.6% (超音波検査による診断)
脳室内出血 グレード III または IV	3.3% (超音波検査による診断)
肺出血	9.7%
腎機能障害・電解質異常	4.3%
脳室周囲白質軟化症 (PVL)	0.0% (超音波検査、頭部 CT、MRI による診断)
慢性肺疾患 (CLD)	0.7% (出生後 28 日超生存した CLD 児)
母胎側因子	
帝王切開	68.6%
分娩前インドメタシン投与歴	6.4% (欠測・不明 13 例)
分娩前ステロイド投与歴	20.5% (欠測・不明 19 例)
絨毛膜羊膜炎	8.6%
娩出前出血	7.0%
妊娠高血圧症候群	11.9%

a SGA : 在胎期間別出生時体格標準値に比較して出生体重および身長が 10%タイル未満

解析結果

1. 低出生体重児における本剤の PDA に対する反応性

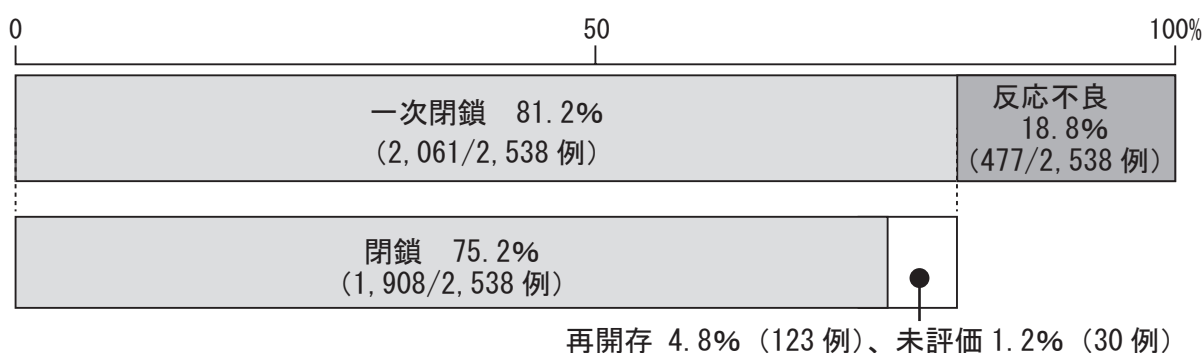
本剤の最終投与後にドップラー心エコー検査および臨床所見により動脈管の状態について評価した。

一次閉鎖が得られて症例は 2,538 例中 2,061 例 (81.2%) で、閉鎖が得られなかった反応不良例は 477 例 (18.8%) であった。

一次閉鎖が確認された例のうち、恒久的に閉鎖が確認された症例は 1,908 例 (75.2%) で、123 例 (4.8%) が再開存した。なお、一次閉鎖後に 30 例 (1.1%) は閉鎖維持の確認評価が行われていなかった。

反応不良 477 例と再開存例 123 例の計 600 例中、158 例 (26.3%) には外科的結紮術を施行、85 例 (14.2%) には本剤以外のプロスタグランジン生合成阻害薬 (主にメフェナム酸) を投与、他の 357 例 (59.5%) には利尿剤投与もしくは輸液量の制限を行った。

本剤の PDA に対する反応性



2. 本剤投与による腎機能異常・電解質異常とその他副作用の発現、及び転帰

本剤の解析対象とした2,538症例のうち、263例(10.4%)が死亡した。

腎機能障害および電解質異常がみられた症例は1,018例(40.1%)で、その他、慢性肺疾患766例、脳室周囲白質軟化症91例、脳室内出血グレードⅢまたはグレードⅣは31例、肺出血31例、重症感染症24例がみられた。

3. 本剤の反応性および腎機能異常・電解質異常に関連する因子の検討

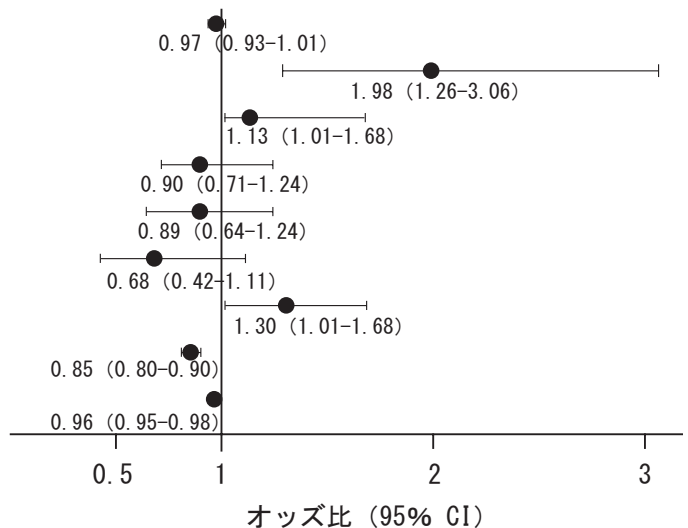
① 本剤投与例におけるPDAの臨床的閉鎖に関与する因子の検討 (n=2,538)

分娩週数で調整した二変量解析で有意な因子を多重ロジスティック回帰分析で検討した結果、妊娠高血圧症候群の存在や新生児呼吸窮迫症候群(RDS)の合併がオッズ比上昇と有意に関連する独立した因子であった。

また、初回投与の遅延、CVDスコア高値が閉鎖のオッズ比低下と有意に関連する独立したリスク因子であった。

PDAの臨床的閉鎖に関与する因子の多重ロジスティック回帰分析

(因子)	P値
在胎週数(1週増加毎)	0.06
妊娠高血圧症候群	0.01
帝王切開	0.32
新生児仮死	0.38
重症感染症	0.49
腎機能障害・電解質異常	0.12
RDS	0.04
CVDスコア(1点増加毎)	<0.01
初回投与日齢(1日増加毎)	<0.01



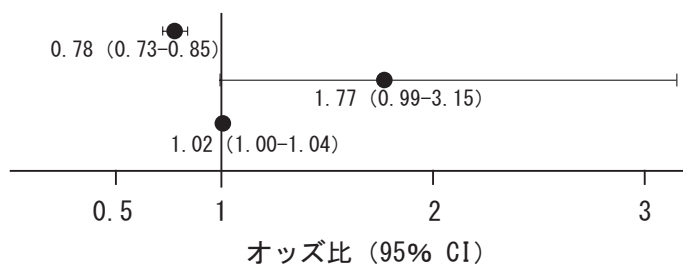
Hosmer and Lemeshow goodness of fit test, $P=0.6277$

② 本剤投与例における再開存に関与する因子の検討 (n=2,061)

在胎週数の延長が再開存のオッズ比低下と有意に関連する独立したリスク因子であった。初回投与の遅延が再開存のオッズ比上昇と有意に関連する独立したリスク因子であることが示された。

再開存に関与する因子の多重ロジスティック回帰分析

(因子)	P値
在胎週数(1週増加毎)	<0.01
母体インドメタシン投与	0.05
初回投与日齢(1日増加毎)	0.04



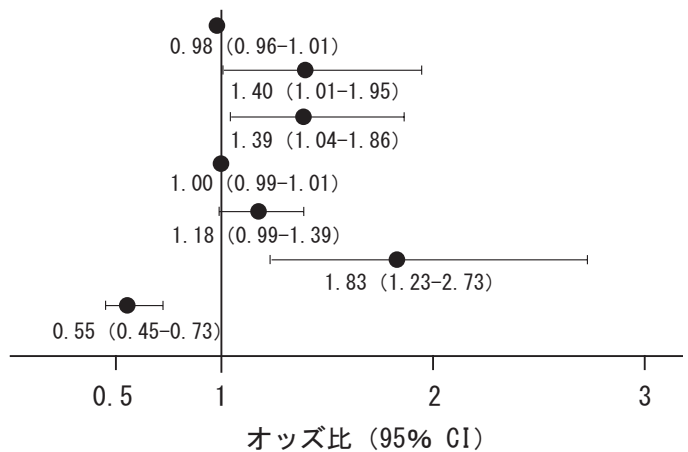
Hosmer and Lemeshow goodness of fit test, $P=0.8843$

③ 本剤投与例における腎機能障害・電解質異常に関与する因子の検討 (n=2, 508)

本剤投与前の腎機能障害・電解質異常、妊娠期間延長を目的とした母体へのインドメタシン投与、母体の絨毛膜羊膜炎が本剤投与による腎機能障害発生や腎機能悪化のオッズ比上昇に有意に関連する独立したリスク因子であった。一方、一次閉鎖が得られた症例では腎機能障害発生や腎機能悪化のオッズ比低下に有意に関連する独立した因子であった。

腎機能障害・電解質異常に関与する因子の多重ロジスティック回帰分析

(因子)	P 値
在胎週数 (1 週増加毎)	0.98
母体インドメタシン投与	0.04
絨毛膜羊膜炎	0.02
初回投与日齢 (1 日増加毎)	0.95
新生児仮死	0.06
投与前腎機能障害・電解質異常	<0.01
PDA 閉鎖 (一次閉鎖)	<0.01



Hosmer and Lemeshow goodness of fit test, $P=0.5197$

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

酸性非ステロイド系消炎鎮痛剤（イブプロフェン、アスピリンなど）が本剤と薬理的に関連がある化合物である。

本剤と同種同効品としては、イブプロフェン L-リシン注射液（イブリーフ[®] 静注 20mg）がある。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤による動脈管閉鎖作用に関する詳細な作用機序は明らかにされていないが、その効果はプロスタグランジンの合成阻害の結果によるものであると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

プロスタグランディン合成阻害作用 (*in vitro*)

インドメタシンのプロスタグランジン合成酵素に対する阻害活性は、ヒツジ精囊ミクロソーム分画を用いた *in vitro* 試験において、アスピリンの 166 倍、フェニルブタゾンの 25.2 倍、メフェナム酸の 4.2 倍であることが認められている⁷⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度⁸⁾

PDA と診断された外国人低出生体重児 35 例（平均体重 1,213 ± 309 kg、平均出生週数 29.7 ± 2.1 週；平均 ± SD）に本剤 0.2mg/kg を 1 分間かけて静脈内投与し、必要に応じて前回投与から少なくとも 24 時間の間隔を空けて最長 17 日目までの追加を可とした試験において、反応不良例（6 例、のべ 7 回投与）の投与 24 時間後の血漿中濃度は 250ng/mL 未満であったのに対し、有効例（32 例、のべ 38 回投与）の投与 24 時間後の血漿中濃度は 250ng/mL であったことが報告されている。

なお、本報告では投与 2 時間後の血漿中濃度は治療効果と関連性がないものの、血漿中濃度が 24 時間後にも持続されていることが治療効果と関連することが報告されている（外国人のデータ）。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

● 単回投与時の薬物動態パラメータ⁹⁾

PDA と診断された外国人低出生体重児 10 例に本剤 0.2mg/kg を静脈内投与した症例における薬物動態パラメータは下表のとおりであった（外国人のデータ）。

単回投与時の薬物動態パラメータ

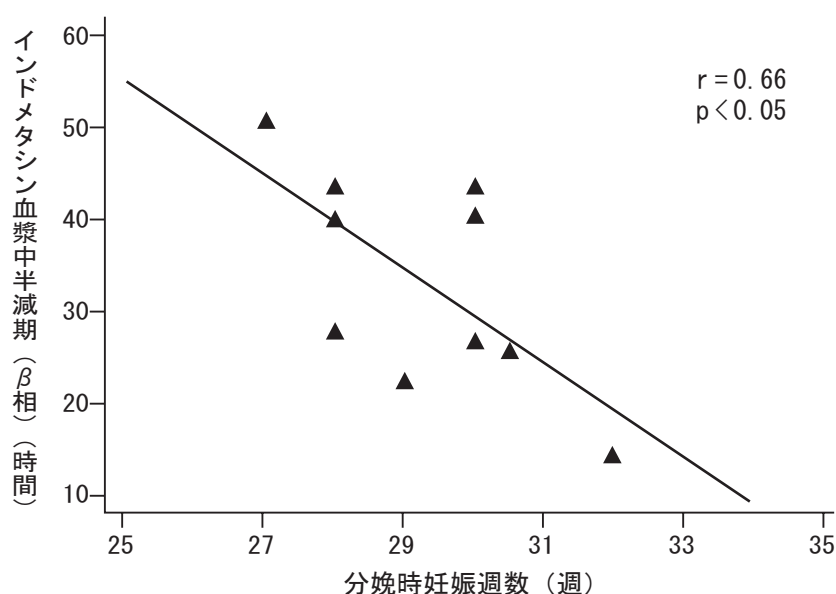
(n=10)

C_{max} (ng/L)	$t_{1/2 \alpha}$ (h)	$t_{1/2 \beta}$ (h)	見かけの Vd^b (L/kg)	TBC ^c (mL/min/kg)
2,269 ± 776 ^a	0.40 ± 0.27	33.9 ± 11.7	0.35 ± 0.16	0.126 ± 0.050

a 投与回数 11 回 b Volume of Distribution ; 分布容積 c Total Body Clearance ; 全身クリアランス
Mean ± SD

なお、この 10 例を対象とした試験で、出生週数と血漿中濃度の半減期（ β 相）は正の相関があり、児の成熟に伴って半減期が減少することが示された（外国人のデータ）。

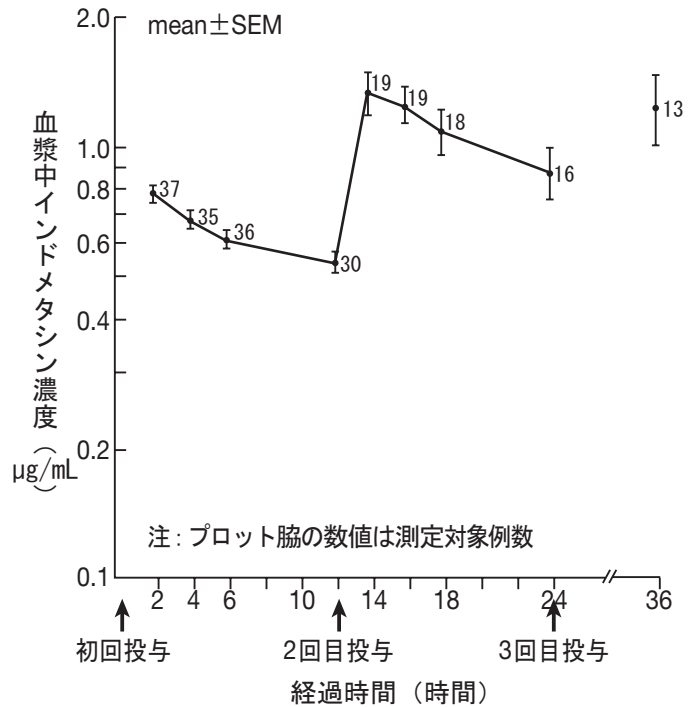
出生週数と血漿中濃度の半減期（ β 相）の関連性



2) 反復投与¹⁰⁾

PDA と診断された外国人低出生体重児 37 例に本剤 0.2mg/kg を 1～5 分かけて静脈内投与し、動脈管の開存が持続する症例に累積投与量が 0.6mg/kg に達するまで最低 12 時間の間隔を空けて追加反復した時の血漿中濃度の推移とおける薬物動態パラメータは下図・下表のとおりであった(外国人のデータ)。

反復投与時の血漿中濃度の推移



反復投与時の薬物動態パラメータ (37 例中各パラメータのデータ収集が可能であった 28 例)

対象	$t_{1/2}$ (h)	Vd area (mL)	クリアランス (mL/min)
患児日齢 < 2 日 (n=6)	17.73 ± 6.0	270.3 ± 44.1	0.24 ± 0.05
2～7 日 (n=12)	21.4 ± 5.6	248.8 ± 21.8	0.23 ± 0.07
≥ 7 日 (n=10)	12.22 ± 3.39	272.6 ± 33.2	0.42 ± 0.10
出生時体重 < 1kg (n=10)	20.74 ± 5.17	216.0 ± 14.92*	0.16 ± 0.02*
≥ 1kg (n=18)	15.44 ± 3.38	287.39 ± 23.61*	0.38 ± 0.07*

Vd: Volume of Distribution; 分布容積 * P<0.05[<1 kg vs ≥1 kg] (原典に検定方法の記載なし)

Mean ± SEM

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与及び反復投与

動脈管開存症の未熟児にインドメタシンナトリウム水和物 (0.2mg/kg) を静脈内投与した場合の血漿中濃度半減期は、下記のとおりである (外国人データ)。

出生後時間	血漿中濃度半減期
生後 7 日未満 (n=18)	約 20 時間 (範囲: 3～60 時間)
生後 7 日以上 (n=10)	約 12 時間 (範囲: 4～38 時間)

出生時体重	血漿中濃度半減期
1,000g 未満 (n=10)	約 21 時間 (範囲: 9～60 時間)
1,000g 以上 (n=18)	約 15 時間 (範囲: 3～52 時間)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない(本剤は静注用製剤である)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

反復投与時の薬物動態パラメータの表参照 (P. 22)

(5) 分布容積

反復投与時の薬物動態パラメータの表参照 (P. 22)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

該当資料なし

4. 吸収

該当しない(本剤は静注用製剤である)

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

90% (外国人のデータ)⁷⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤を静注した PDA 患者において、未変化体、脱メチル体及び脱メチル体の抱合体、ならびに脱アシル化された 4-クロロ安息香酸が認められた (外国人のデータ)¹¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

本剤を静注した PDA 患者において、投与 4 日後までにジメチルインドメタシンおよびその酸化抱合体が尿中に排泄された (外国人のデータ)¹¹⁾。

(2) 排泄率

本剤を静注した PDA 患者において、投与 4 日後までにジメチルインドメタシンおよびその酸化抱合体が尿中に排泄され、これらの代謝物は、未変化体の 5～8 倍であった。また、4-クロロ安息香酸の排泄が認められた症例は試験対象例 (34 例) の 14%であった (外国人のデータ)¹¹⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 動脈管依存性の先天性心疾患（肺動脈閉鎖、ファロー四徴症、大動脈縮窄症等）のある患児〔これらの患児では、十分な肺又は全身血流確保のために、動脈管の開存が必要であり、本剤による動脈管の閉鎖はこれらの症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2.2 重篤な腎機能障害のある患児〔血管拡張性のプロスタグランジンによって腎血流が維持されている患児では、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎機能障害が悪化するおそれがある。〕
- 2.3 高度の黄疸のある患児〔ビリルビンの血中濃度が上昇し、黄疸が悪化するおそれがある。〕
- 2.4 消化管出血のある患児〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくとされる胃粘膜防御能の低下、又は消化管への直接刺激作用により、消化管出血が悪化するおそれがある。〕
- 2.5 頭蓋内出血のある患児〔頭蓋内出血が悪化するおそれがある。〕
- 2.6 血小板減少症の患児〔血小板減少症が悪化するおそれがある。〕
- 2.7 血液凝固障害のある患児〔血小板凝集能を抑制するため、血液凝固障害が悪化するおそれがある。〕
- 2.8 壊死性腸炎又はその疑いのある患児〔壊死性腸炎が悪化するおそれがある。〕

（解説）

- 2.1 先天性心疾患があり、動脈管が閉鎖せずに存在することにより血流動態が保たれている場合、それを閉鎖することによりかえって病態を悪化させる¹²⁾。
- 2.2 本剤はシクロオキシゲナーゼの阻害を介して腎のプロスタグランジンの生合成を抑制するため、腎血流量を低下させナトリウムや水分の貯留を起こす。腎機能障害のある患児では、腎プロスタグランジンは腎血流を保つように作用している。従って、その生合成を抑制すると腎不全に進展する可能性が大きい¹²⁾。
- 2.3 インドメタシンをはじめとするプロスタグランジン生合成阻害剤は一般に、ビリルビンとアルブミンとの結合に対して競合的に働き、血中の蛋白結合していないフリーのビリルビンの血中濃度を上昇させ、核黄疸のリスクを高めるといわれている¹³⁾。
- 2.4 プロスタグランジンの生合成抑制による粘膜防御機構の低下により、消化管出血が悪化する。特に消化器症状が悪化すると消化管穿孔があらわれることがある¹²⁾。
- 2.5 出血傾向を増す危険性がある。しかし、インドメタシンは脳血流速度の低下をもたらすことが知られており、米国の多施設共同試験では、本剤の使用により頭蓋内出血が有意に増加したとの報告はなく、むしろそれを予防し得るとする報告がある¹²⁾。
- 2.6 本剤はシクロオキシゲナーゼ阻害作用があり、プロスタグランジン以外にも血液凝固に重要な血小板由来のトロンボキサン_{A₂}合成も低下させるので、血小板減少症等の患者に投与すると、出血傾向を増す危険性がある¹²⁾。
- 2.7 本剤はシクロオキシゲナーゼ阻害作用があり、プロスタグランジン以外にも血液凝固に重要な血小板由来のトロンボキサン_{A₂}合成も低下させるので、血小板減少症等の患者に投与すると、出血傾向を増す危険性がある¹²⁾。
- 2.8 プロスタグランジンは、消化管粘膜が液体輸送および液体吸収する際の粘膜形成に欠かせないことがわかっている。既に壊死性腸炎やその疑いのある患児は本剤投与によりさらに増悪する可能性がある¹²⁾。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用に際しては、親又はそれに代わり得る適切な者に本剤の副作用等についてよく説明し、理解させた後、書面による同意を得てから使用すること。
- 8.2 新生児医療及び動脈管開存症の患児（未熟児）の管理に習熟した医師が使用するか、又はそれら医師の監督下で使用すること。
- 8.3 消化器症状の副作用（消化管出血等）があらわれることがあるので、投与に際しては、残乳、腹部膨満、血便等に十分注意すること。なお、投与中は経口的な栄養（授乳）は避けることが望ましい。[11.1.2 参照]
- 8.4 消化管穿孔があらわれることがあるので、患児の状態を十分に観察し、腹部膨満等の症状があらわれた場合には、速やかに腹部のX線検査を実施する等、早期発見に留意すること。[11.1.2 参照]
- 8.5 尿量減少の発現頻度が高く、重篤な無尿を起こすことがあるので、定期的に検査を行い、腎機能に十分注意すること。[11.1.3 参照]
- 8.6 血糖値の低下を起こしやすいので、定期的に検査を行い、患児の状態を十分に観察しながら投与すること。[11.1.6 参照]
- 8.7 他のプロスタグランジン合成阻害剤と同時に投与しないこと。
- 8.8 本剤は感染症を不顕性化するおそれがあるので、患児の感染症に十分注意すること。
- 8.9 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。
- 8.10 血小板凝集を阻害するおそれがあるので、血液検査を行うなど患児の出血症状の観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]
- 8.11 本剤の投与により、インドメタシンの全身投与時と同様の副作用があらわれる可能性があるので、注意すること。

（解説）

- 8.1 本剤は未承認薬ではないので通常の医療では文書による同意は不要だが、オーファンドラッグとして開発承認された経緯もあり、慎重を期すため十分な説明と文書による同意が求められている。対象疾患は未熟児の動脈管開存症に限られるため、当然、法定代理人などの適切な関係者の同意を要する¹²⁾。
- 8.2 対象疾患が限られているため、特に新生児医療に習熟した医師にその使用は限定されている¹²⁾。
- 8.3 プロスタグランジンの生合成抑制による粘膜防御機構の低下により消化器症状があらわれることがある。新生児は症状を訴えられないため、残乳、腹部膨満、血便等に一層の注意を要する¹²⁾。
- 8.4 特に消化器症状が重症化すると消化管穿孔があらわれることがある¹²⁾。
- 8.5 本剤の主作用であるプロスタグランジン生合成抑制による腎血流量の低下が原因である。血清クレアチニン値が上昇する例も10%以上に認められ、注意を要する¹²⁾。

- 8.6 本剤の投与により血糖値は平均 30%以上も低下することから、頻度の高い副作用として常に留意すべきである。重症例では 30mg/dL 以下の低血糖を来し、グルコース静注を要する例もあるので十分な注意を要する⁹⁾。
血糖低下作用の機序は不明であるが、プロスタグランジン合成抑制による糖のホメオスタシスの変化の可能性、すなわちインドメタシンのプロスタグランジン合成阻害作用により、インスリンの放出を促進させ、血糖低下を引き起こすと考えられている¹⁴⁾。
- 8.7 本剤は、作用機序としてシクロオキシゲナーゼの阻害によるプロスタグランジンの生合成を抑制する。プロスタグランジンの生合成を抑制する薬剤を 2 剤以上併用すると、その効果は増加するが、副作用も増すと考えられる。さらには 2 剤間の相互作用も想定される¹²⁾。
- 8.8 感染症における炎症には、細菌などの病原微生物に対する生体側の防御反応という面がある。本剤を感染症に投与すると炎症を抑制する作用により、発熱、疼痛などの症状が一時的に消退し、感染症が抑制された様に見えるが、微生物の増殖を阻止することはできないので、感染症を完全には抑制することは出来ない¹²⁾。
- 8.9 肝障害については必ずしも多いとはいえないが、成人では NSAIDs の共通した副作用であり注意が必要である¹²⁾。
- 8.10 シクロオキシゲナーゼ阻害によるトロンボキサン A₂ 生合成抑制のために生じる。インドメタシンは特に血小板に多い COX-1 抑制性が強いいため、より注意を要する¹²⁾。
- 8.11 静脈内投与も全身投与の一種であり、当然の注意である¹²⁾。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 両親、兄弟等にインドメタシン又はサリチル酸系化合物（アスピリン等）による過敏症のある患児

(解説)

本剤はプロスタグランジン生合成を抑制するため、気道拡張性のプロスタグランジンも減少し、気道を収縮させる。また、アラキドン酸からプロスタグランジンが生合成されない分、リポキシゲナーゼ経路に流れる結果、気管収縮作用のあるロイコトリエンが多く産生され、喘息が誘発される¹²⁾。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する患者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

本剤は低出生体重児の動脈管開存症に対する薬物療法剤であり、Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目全てを参照。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用		
10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ループ利尿剤 フロセミド チアジド系利尿剤 ヒドロクロチアジド	これらの医薬品の利尿降圧作用を減弱させるおそれがある。	本剤がプロスタグランジン合成を阻害して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられている。
ジギタリス	ジギタリスの作用を増強することがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し、ジギタリスの腎排泄が減少するためと考えられている。
アミノグリコシド系 抗生物質	アミノグリコシド系抗生物質の作用を増強することがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し、アミノグリコシド系抗生物質の腎排泄が減少するためと考えられている。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック (0.1%)

血圧低下、チアノーゼ等があらわれることがある。

11.1.2 胃腸出血 (3.2%)、下血 (0.6%)、小腸及び大腸等における消化管穿孔 (1.0%)、イレウス (0.6%)、壊死性腸炎 (0.8%)

[8.3、8.4 参照]

11.1.3 急性腎不全 (0.4%)、無尿 (0.4%)、尿毒症 (頻度不明)、血尿 (0.7%)

重篤な腎障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.4 播種性血管内凝固症候群等の凝固障害 (0.6%)、頭蓋内出血 (1.9%)、肺出血 (1.0%)

致命的な頭蓋内出血が報告されている。[8.10 参照]

11.1.5 肺高血圧 (0.03%)

11.1.6 低血糖 (8.2%)

[8.6 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

*:使用上の注意から予測できない副作用・感染症 等

	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	9	254	255
調査症例数	23	3491	3514
副作用の発現症例数	10	1689	1699
副作用の発現件数	13	2876	2889
副作用等の発現症例率	43.48%	48.38%	48.35%
筋・骨格系障害	-	1(0.03%)	1(0.03%)
*病的骨折	-	1(0.03%)	1(0.03%)
中枢・末梢神経系障害	-	11(0.32%)	11(0.31%)
*痙攣	-	4(0.11%)	4(0.11%)
*脳症(白質脳症)	-	6(0.17%)	6(0.17%)
*不随意筋収縮	-	1(0.03%)	1(0.03%)
視覚障害	-	7(0.20%)	7(0.20%)
*網膜障害(網膜症)	-	7(0.20%)	7(0.20%)
消化管障害	3(13.04%)	242(6.93%)	245(6.97%)
胃腸出血	1(4.35%)	108(3.09%)	109(3.10%)
イレウス	-	11(0.32%)	11(0.31%)
嘔吐	-	5(0.14%)	5(0.14%)
新生児麻痺性イレウス	-	1(0.03%)	1(0.03%)
腸管閉塞	-	3(0.09%)	3(0.09%)
腸管穿孔	1(4.35%)	30(0.86%)	31(0.88%)
吐血	-	1(0.03%)	1(0.03%)
腹膜炎	-	3(0.09%)	3(0.09%)
鼓腸放屁	1(4.35%)	40(1.15%)	41(1.17%)
麻痺性イレウス	-	3(0.09%)	3(0.09%)
メレナ	-	21(0.60%)	21(0.60%)
腸管運動障害	-	3(0.09%)	3(0.09%)
急性胃粘膜病変	-	2(0.06%)	2(0.06%)
胃穿孔〔胃破裂を除く〕	-	2(0.06%)	2(0.06%)
*胃穿孔〔胃破裂〕	-	2(0.06%)	2(0.06%)
*消化管障害	-	1(0.03%)	1(0.03%)
腸炎	-	28(0.80%)	28(0.80%)
*腹腔内出血	-	3(0.09%)	3(0.09%)
肝臓・胆管系障害	-	46(1.32%)	46(1.31%)
黄疸	-	4(0.11%)	4(0.11%)
肝機能異常	-	3(0.09%)	3(0.09%)
*肝不全	-	1(0.03%)	1(0.03%)
血清AST(GOT)上昇	-	5(0.14%)	5(0.14%)
血清ALT(GPT)上昇	-	1(0.03%)	1(0.03%)
ビリルビン血症	-	32(0.92%)	32(0.91%)
*ヘパプラスチン値低下	-	1(0.03%)	1(0.03%)
*肝出血	-	1(0.03%)	1(0.03%)
代謝・栄養障害	3(13.04%)	452(12.95%)	455(12.95%)
高カリウム血症	-	72(2.06%)	72(2.05%)
*高血糖〔血糖値の異常を除く〕	-	2(0.06%)	2(0.06%)
高血糖〔血糖値の異常〕	-	1(0.03%)	1(0.03%)
*高ナトリウム血症	-	1(0.03%)	1(0.03%)
*高尿酸血症	-	1(0.03%)	1(0.03%)
低血糖	3(13.04%)	286(8.19%)	289(8.22%)
低ナトリウム血症	-	140(4.01%)	140(3.98%)
*糖尿	-	3(0.09%)	3(0.09%)
*糖尿病性昏睡	-	1(0.03%)	1(0.03%)

内分泌障害	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
*A D H分泌不適合症候群	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
心・血管障害(一般)	-	16 (0.46%)	16 (0.46%)
*高血圧	-	3 (0.09%)	3 (0.09%)
循環不全	-	2 (0.06%)	2 (0.06%)
*心不全	-	8 (0.23%)	8 (0.23%)
*低血圧	-	3 (0.09%)	3 (0.09%)
肺高血圧	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
心拍数・心リズム障害	-	2 (0.06%)	2 (0.06%)
*A Vブロック	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
*徐脈	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
*心室性頻脈	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
血管(心臓外)障害	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
*脳血管障害	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
呼吸器系障害	-	11 (0.32%)	11 (0.31%)
*気胸	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
*呼吸障害	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
*呼吸不全	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
*呼吸抑制	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
*低酸素(症)	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
肺炎	-	4 (0.11%)	4 (0.11%)
*肺水腫	-	2 (0.06%)	2 (0.06%)
*肺浸潤	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
赤血球障害	-	9 (0.26%)	9 (0.26%)
貧血	-	11 (0.32%)	11 (0.31%)
白血球・網内系障害	-	9 (0.26%)	9 (0.26%)
顆粒球減少(症)	-	2 (0.06%)	2 (0.06%)
白血球減少(症)	-	6 (0.17%)	6 (0.17%)
*白血球増多(症)	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
血小板・出血凝血障害	-	163 (4.67%)	163 (4.64%)
*血小板血症	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
血小板減少(症)	-	56 (1.60%)	56 (1.59%)
*気道出血	-	2 (0.06%)	2 (0.06%)
紫斑(病)	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
出血	-	8 (0.23%)	8 (0.23%)
新生児出血	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
脳出血	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
肺出血	-	34 (0.97%)	34 (0.97%)
皮下出血	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
血小板凝集能低下	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
頭蓋内出血〔硬膜下血腫を除く〕	-	65 (1.86%)	65 (1.85%)
*頭蓋内出血〔硬膜下血腫〕	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
播種性血管内凝固症候群	-	11 (0.32%)	11 (0.31%)
泌尿器系障害	4 (17.39%)	1293 (37.04%)	1297 (36.91%)
血清クレアチニン上昇	3 (13.04%)	334 (9.57%)	337 (9.59%)
急性腎不全	-	13 (0.37%)	13 (0.37%)
血尿	-	24 (0.69%)	24 (0.68%)
腎機能異常	-	184 (5.27%)	184 (5.24%)
*多尿	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
蛋白尿	-	7 (0.20%)	7 (0.20%)
B U N上昇	1 (4.35%)	214 (6.13%)	215 (6.12%)
乏尿	3 (13.04%)	944 (27.04%)	947 (26.95%)
無尿	-	13 (0.37%)	13 (0.37%)
新生児・乳児障害	-	4 (0.11%)	4 (0.11%)
*水頭(症)	-	4 (0.11%)	4 (0.11%)

一般的全身障害	-	39 (1.12%)	39 (1.11%)
全身浮腫	-	11 (0.32%)	11 (0.31%)
体重増加	-	13 (0.37%)	13 (0.37%)
*低体温	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
*発熱	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
*皮膚変色	-	1 (0.03%)	1 (0.03%)
浮腫	-	7 (0.20%)	7 (0.20%)
症状不顕化	-	3 (0.09%)	3 (0.09%)
CRP上昇	-	3 (0.09%)	3 (0.09%)
*状態悪化(心不全悪化)	-	2 (0.06%)	2 (0.06%)
抵抗機構障害	-	18 (0.52%)	18 (0.51%)
感染	-	2 (0.06%)	2 (0.06%)
感染悪化	-	8 (0.23%)	8 (0.23%)
敗血症	-	8 (0.23%)	8 (0.23%)

9. 臨床検査値に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

設定されていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 1mg バイアルにつき日局生理食塩液又は日局注射用水 1～2mL を加え、よく振盪して溶解する。

14.1.2 本剤は保存剤含有の溶液に溶解してはならない。

14.1.3 本剤は必ず用時調製すること。また、使用されなかった薬液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。

14.2.2 薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (LD₅₀, mg/kg)¹⁵⁾

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
静脈内投与	23	27	30	23
経口投与	23	22	30	78
皮下投与	34	23	25	21

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

(インドメタシン (フリー体) における試験)

- 1) ラットとマウスにインドメタシン 4mg/kg/日を妊娠の最後の3日間経口投与した試験において、母動物の体重増加抑制がみられ、一部の母動物と胎児で死亡が認められた。生存児においては間脳のニューロン壊死の増加が観察された。
しかし、2mg/kg/日では、対照群と比較して、ニューロンの壊死は認められなかった。新生児に0.5又は4mg/kg/日を出生後3日間投与したところ、いずれの投与量においてもニューロン壊死の増加は認められなかった¹⁶⁾。
- 2) 妊娠ラットの第3三半期にインドメタシン 2mg/kg/日及び4mg/kg/日を投与した試験において、分娩された新生児で、肺血管数の減少並びに、過度の筋性化が認められた。これらの変化は新生児遷延性肺高血圧の新生児で認められる変化に類似している¹⁶⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

[製剤] インダシン®静注用 1mg：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

[有効成分] インドメタシンナトリウム

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

遮光 本剤は長時間光に当たると変色するので、外箱は使用する直前まで開封しないこと

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

1975年2月17日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 インダシン®静注用	1994年10月5日	(6AM輸)第401号	1994年12月2日	1994年12月15日
販売名変更 インダシン®静注用 1mg	2005年2月21日	21700AMY00047000	2005年6月10日	2008年6月20日
製造販売承継	〃	〃	〃	2013年1月21日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果（平成22年3月24日） カテゴリーI（効能・効果、用法・用量ともに承認時と変更なし）

11. 再審査期間

10年：1994年10月5日～2004年10月4日（希少疾病用医薬品）（満了）

12. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号(13桁)	レセプト電算システム用 コード
2190411F1037	2190411F1037	1036664020101	620002565

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 板橋家頭夫 他. 周産期医学 1992 ; 22(12) : 1761-1771.
- 2) Itabashi K, et al. J Pediatr 2003 ; 143 : 203-207.
- 3) 後藤 茂 他. 薬剤学 1973 ; 33(3) : 139-145.
- 4) Colditz P, et al. Arch Dis Child 1989 ; 64(1)S : 8-12.
- 5) Cowan F. J Pediatr 1986 ; 109(2) : 341-344.
- 6) Coombs RC, et al. Arch Dis Child 1990 ; 65(10) : 1067-1071.
- 7) Flower RJ, et al. Biochem Pharmacol 1974 ; 23 : 1439-1450.
- 8) Brash AR, et al. N Engl J Med 1981 ; 305(2) : 67-72.
- 9) Vert P, et al. Eur J Clin Pharmacol 1980 ; 18 : 83-88.
- 10) Yaffe SJ, et al. J Pediatr 1980 ; 97(6) : 1001-1006.
- 11) Friedman CA, et al. Dev Pharmacol Ther 1991 ; 17 : 1-7.
- 12) 高橋隆一 総監修 : 「非ステロイド性消炎鎮痛剤・非麻薬性オピオイド薬」(ミクス、東京、1996)
- 13) 藤沢知雄. 小児内科 1979 ; 11(11) : 1679-1685.
- 14) 川瀬 淳 他. 日本新生児学会雑誌 1984 ; 20(3) : 369-373.
- 15) 承認時評価資料 単回投与毒性試験
- 16) 承認時評価資料 生殖発生毒性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当情報なし

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

該当情報なし

(2) 小児への投与に関する情報

該当情報なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

