

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 2013 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1mg

INDACIN[®] 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 に相当するインドメタシンナトリウムを含有する。
一般名	和名：インドメタシンナトリウム（JAN） 洋名：Indometacin sodium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2005年2月21日 薬価基準収載年月日：2005年6月10日 発売年月日：2013年1月21日
開発・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 フリーダイヤル：0120-003-140 受付時間：平日9：00～18：00（土、日、祝日、12/29～1/4を除く） 医療関係者向け WEB サイト http://nobelpark.jp/

本 IF は 2013 年 1 月改訂（第 11 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 注射剤の調製法	5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
5. 製剤の各種条件下における安定性	6
6. 溶解後の安定性	6
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力値	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 薬理作用	9
VII. 薬物動態に関する項目	10
1. 血中濃度の推移・測定法	10

2. 薬物速度論的パラメーター	10
3. 吸収	11
4. 分布	11
5. 代謝	11
6. 排泄	12
7. トランスポーターに関する情報	12
8. 透析等による除去率	13
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	13
1. 警告内容とその理由	13
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	14
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	14
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	14
5. 慎重投与内容とその理由	14
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
7. 相互作用	17
8. 副作用	20
9. 高齢者への投与	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	20
14. 適用上の注意	20
15. その他の注意	20
16. その他	20
IX. 非臨床試験に関する項目	21
1. 薬理試験	21
2. 毒性試験	21
X. 管理的事項等に関する項目	22
1. 規制区分	22
2. 有効期間又は使用期限	22
3. 貯法・保存条件	22
4. 薬剤取扱い上の注意点	22
5. 承認条件等	22
6. 包装	22
7. 容器の材質	22
8. 同一成分・同効薬	22
9. 国際誕生年月日	22
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	22
11. 薬価基準収載年月日	23
12. 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	23
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
14. 再審査期間	23

15. 投与期間制限医薬品に関する情報	23
16. 各種コード	23
17. 保険給付上の注意	23
XI. 文 献	24
1. 引用文献	24
2. その他の参考文献	24
XII. 参考資料	25
1. 主な外国での発売状況	25
2. 海外における臨床支援情報	25
XIII. 備考	26
その他の関連資料	26

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。開発に当たっては、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、希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) 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・製剤学的特性

- (1) 未熟児動脈管開存症に対する薬物療法剤である。
- (2) 通常、3 回以内の投与で動脈管閉鎖が期待できる。
- (3) 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。

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)

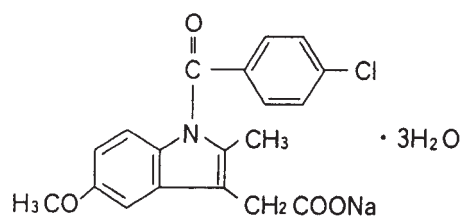
2. 一般名

(1) 和名(命名法) : インドメタシンナトリウム(JAN)

(2) 洋名(命名法) : Indometacin sodium(JAN、rINN)
Indomethacin(USAN、BANM)c

(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

7. CAS 登録番号

74252-25-8

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

(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：4.2¹⁾

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光性：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 ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$)

(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

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	54 ヶ月	気密容器中	変化なし

過酷試験（温度）

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40° C 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が、 外観、定量値、分解物等に変化は認められない。

苛酷試験（光）

強い光に対しては不安定であり、11,000lux(蛍光灯)-7日間では表面に着色を認め、6 ヶ月後 UV 法における定量値から 3.5%の分解物が認められている。

3. 有効成分の確認試験法

- (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 3650 cm^{-1} 、3540 cm^{-1} 、1676 cm^{-1} 、1225 cm^{-1} 、1063 cm^{-1} 及び 796 cm^{-1} 付近に吸収を認める。
- (2) 本品につき、炎色反応試験(1)(日局一般試験法)を行うとき、黄色を呈する。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	インダシン®静注用 1mg
剤形の区分	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）
規格	1バイアル中にインドメタシンとして1mgに相当するインドメタシンナトリウムを含む。
性状	微黄色～黄色の粉末

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶解液	単位/用量	pH	浸透圧比*
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

*浸透圧比：生理食塩液に対する比

粘度：該当資料なし

比重：該当資料なし

安定な pH 域：該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1バイアル中にインドメタシンとして1mgに相当するインドメタシンナトリウムを含有。

(2) 添加物

なし

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

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。

本剤は保存剤含有の溶液に溶解してはならない。

必ず用時調製し、緩徐に静脈内投与すること。また、使用されなかった薬液は廃棄すること。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

保存条件	保存期間	結果
5°C±3°C	12 ヶ月	定量値、分解物、pH につき変化は認められなかった。
25°C±2°C/RH 60%±5%		定量値、分解物、pH につき変化は認められなかった。

(2) 加速試験

保存条件	保存期間	結果
40°C±2°C/RH 75%±5%	6 ヶ月	定量値、分解物、pH につき変化は認められなかった。

6. 溶解後の安定性

本製剤は保存剤を含まないため、調製後速やかに使用し、使用しなかった薬液は廃棄すること。

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィーによる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーによる。

11. 力値

該当しない

12. 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 ϵ -ブチルエステル

インドメタシンメチルエステル

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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. 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。

<注射液の調製法>

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。

本剤は保存剤含有の溶液に溶解してはならない。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

静脈内投与に際し、緩徐に投与すること。なお、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。〕

（解説）

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^{2,3,4)}。

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²⁾。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

インドメタシンナトリウムを動脈管開存症患児に静脈内投与した臨床試験において、有効率 100% (21/21 例) を示した⁵⁾。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

（使用成績調査）

インドメタシンナトリウムを動脈管開存症 (PDA) 患児に静脈内投与した使用成績調査において、動脈管の閉鎖、PDA スコア、臨床所見に基づいて総合的に評価した有効率は 85.7% (2,894/3,376 例) であった。

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

該当しない

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

インドメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン他、酸性非ステロイド系消炎鎮痛剤

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

プロスタグランジン合成阻害作用

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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

(外国人のデータ)

250ng/mL 以上⁸⁾

(2) 最高血中濃度到達時間

静注直後と考えられる。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

(外国人のデータ)

10 人の PDA 患児に本剤 0.2mg/kg を静注した時、1 分後の平均血漿中濃度は 2,269±776ng/mL (範囲 1,542～4,085) であった⁹⁾。

(外国人のデータ)

外国人でのデータでは、動脈管開存症の未熟児にインドメタシンナトリウム (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。

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)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

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

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

(外国人のデータ)

AUC: 平均 13.2hr・ $\mu\text{g/mL}$ (範囲 8.0～20.8)¹⁰⁾

(0.2mg/kg 静注・PDA 患児 (n=9))

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

(外国人のデータ)

0.30±0.05(mL/min) (全身クリアランス)¹¹⁾

(0.2mg/kg 静注・PDA 患児 (n=28))

(6) 分布容積

(外国人のデータ)

262±17.2(mL) (0.2mg/kg 静注・PDA 患児 (n=28))¹¹⁾

(7) 血漿蛋白結合率

(外国人のデータ)

90%⁷⁾

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人のデータ)

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¹²⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

5. (1) 代謝部位及び代謝経路の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(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。〕

（解説）

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¹³⁾。

(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。〕

（解説）

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¹³⁾。

(3) 重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。〕

（解説）

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¹⁴⁾。

(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。〕

（解説）

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¹³⁾。

(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。〕

（解説）

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¹³⁾。

(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。〕

（解説）

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¹³⁾。

(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。〕

(解説)

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、血液凝固障害等の患者に投与すると、出血傾向を増す危険性がある¹³⁾。

(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)

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¹³⁾。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照のこと

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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¹³⁾。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

(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。

(解説)

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¹³⁾。

(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。

(解説)

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¹³⁾。

(3) 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。

(解説)

対象疾患が限られているため、適応疾患を確定した上で使用する¹³⁾。

- (4) **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。
- (5) **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。

(解説)

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。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¹³⁾。

- (6) **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。

(解説)

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¹³⁾。

- (7) **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慎重に投与すること。

(解説)

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¹⁵⁾。

- (8) **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。**

(解説)

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¹³⁾。

- (9) 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。

(解説)

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¹³⁾。

- (10) 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。

(解説)

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¹³⁾。

(11) 血小板凝集を阻害するおそれがあるので、患児の出血症状の観察を十分に行うこと。〔「副作用の項参照」〕

(解説)

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¹³⁾。

(12) 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ため、注意すること。

(解説)

静脈内投与も全身投与の一種であり、当然の注意である¹³⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

〔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

(1) 副作用の概要

臨床試験（治験）

安全性評価対象症例 23 例中、副作用が報告されたのは 10 例 (43.5%) であった。主な副作用は、尿量減少 3 件 (13.0%)、低血糖 3 件 (13.0%)、血清クレアチニン上昇 3 件 (13.0%) であった。

使用成績調査（再審査終了時）

安全性評価対象症例 3,491 例中、副作用が報告されたのは 1,689 例 (48.4%) であった。主な副作用は、尿量減少 944 件 (27.0%)、血清クレアチニン上昇 334 件 (9.6%)、低血糖 286 件 (8.2%)、BUN 上昇 214 件 (6.1%)、腎機能異常 184 件 (5.3%) であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 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ので、観察を十分に行うこと。
- 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%) 等が報告されている。
- 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ので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。
- 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%) : 血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。致命的な頭蓋内出血が報告されている。
- 5) 肺高血圧 (0.03%)
- 6) 低血糖 (8.2%) : 低血糖があらわれることがあるので、検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

(3) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満
消化器			腹部膨満、嘔吐	
肝臓			肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇)	
腎臓	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	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
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			感染症の憎悪	
その他	針穿刺後の皮膚出血		黄疸、ビリルビン上昇、体重増加 (体液貯留)	

(4) 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GOT上昇	-	5(0.14%)	5(0.14%)
血清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%)
*ADH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%)
*AV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%)
*白血球增多(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〕	-	11 (0.32%)	11 (0.31%)
播種性血管内凝固症候群	-	-	-
泌尿器系障害	4 (17.39%)	1293 (37.04%)	1297 (36.91%)
NPN上昇(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	1 (4.35%)	7 (0.20%)	7 (0.20%)
BUN上昇	3 (13.04%)	214 (6.13%)	215 (6.12%)
乏尿	-	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%)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

VIII-5 慎重投与内容とその理由の項参照。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

本剤は未熟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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

投与时：

- (1) 本剤は静脈内投与にのみ使用すること。
- (2) 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。
- (3) 薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

Ⅹ. 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」参照)

(2) 副次的薬理試験

(3) 安全性薬理試験

(4) 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)

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

(社内資料)

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 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。

(Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U. S. A.)

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。

(Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N. J., U. S. A.)

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項等に関する項目

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. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年

使用期限：外箱に表示

3. 貯法・保存条件

密封容器、遮光、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

本剤は希少疾病用医薬品である

6. 包装

1バイアル 1mg：1バイアル

7. 容器の材質

無色透明のガラス製バイアル又はアンプル

キャップ（アルミ/ポリプロピレン）

ゴム栓（ブチルゴム）

バイアル（ガラス）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

9. 国際誕生年月日

1975年2月17日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

輸入承認年月日：2005年2月21日

承認番号：21700AMY00047000

11. 薬価基準収載年月日

2005年6月10日

12. 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

製品名の変更：

2005年、旧名インダシン®静注用において「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」の4項「医療用医薬品の販売名の取扱いについて」〔平成16年6月2日付け厚生労働省医薬食品局長通知（薬食発第0602009号）〕の通知に基づき製品名をインダシン®静注用1mgへ変更した。これに伴い、製造承認年月日、薬価基準収載年月日、発売年月日及び承認番号が変更になった。

旧名インダシン®静注用の承認番号、承認日、薬価基準収載日、発売日：

製造販売承認番号	(6AM輸)第401号
製造販売承認日	1994年10月5日
薬価基準収載日	1994年12月2日
発売日	1994年12月15日

13. 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）

14. 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）

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
インダシン静注用1mg	1036664020101	2190411F1037	620002565

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 後藤 茂 他 : 薬剂学 33(3):139-145, 1973
- 2) Colditz, P., et al. : Arch. Dis. Child. 64(1)S : 8-12, 1989
- 3) Cowan, F. : J. Pediatr. 109(2) : 341-344, 1986
- 4) Coombs, R. C., et al. : Arch. Dis. Child. 65(10) : 1067-1071, 1990
- 5) 板橋家頭夫 他 : 周産期医学 22(12) : 1761-1771, 1992
- 6) Itabashi, K., et al. : J. Pediatr. 143 : 203-207, 2003
- 7) Flower, R. J., et al. : Biochem. Pharmacol. 23 : 1439-1450, 1974
- 8) Brash, A. R., et al. : N. Engl. J. Med. 305(2) : 67-72, 1981
- 9) Vert, P., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 18 : 83-88, 1980
- 10) Evans, M., et al. : Ped. Pharmacol. 1 : 251-258, 1981
- 11) Yaffe, S. J., et al. : J. Pediatr. 97(6) : 1001-1006, 1980
- 12) Friedman, C. A., et al. : Dev. Pharmacol. Ther. 17 : 1-7, 1991
- 13) 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)
- 14) 藤沢知雄 : 小児内科 11(11) : 1679-1685, 1979
- 15) 川瀬 淳 他 : 日本新生児学会雑誌 20(3) : 369-373, 1984

2. その他の参考文献

XII . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国等で販売されている。

米国での効能・効果、用法・用量の概略

[効能・効果]

インダシン®静注用は48時間後通常の医療処置（水分制限、利尿剤投与、ジギタリス投与、呼吸補助等）が無効な時、出生体重500～1,750gの低出生体重児での血行力学的に重要な動脈管閉存症を治療するために使用する。

血行力学的に重要な動脈管閉存症の明確な臨床的証拠は呼吸困難、連続性雑音、心肥大と胸部X線による肺多血症などの存在がなければいけない。

[用法・用量]

動脈管の閉鎖に用いる際の用量は、治療時の患児の生後時間に応じて決める。第1治療コースはインダシン®静注用を12～24時間間隔で、尿量に注意しながら3回静注する。予定した2または3回目の投与時に無尿または顕著な乏尿（尿量：0.6mL/kg/hr未滿）が明らかならば、腎機能が正常に復したことが臨床検査で明らかになるまで追加投与してはいけない。

生後時間に応じた投与量は下記のとおりである。

初回投与時の生後時間	用量 (mg/kg)		
	1回目	2回目	3回目
生後48時間未滿	0.2	0.1	0.1
生後2～7日	0.2	0.2	0.2
生後7日以上	0.2	0.25	0.25

最初のインダシン®静注用の投与コースが終了してから48時間以上経過した後、動脈管が閉鎖または大きさが有意に縮小した場合には、それ以上の投与の必要はない。

動脈管が再開した場合には、上述の通り間隔を12～24時間あけて1～3回投与の第2治療コースを行うことができる。

第2コース後インダシン®静注用による治療で効果が現れない場合には、動脈管を閉鎖するための手術が必要である。もし重篤な副作用が起こったら投与を中止すること。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない（本剤の適用は未熟児に限定されている）

XIII . 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

