

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



剤形	カプセル 100mg : 硬カプセル剤 Sカプセル 200mg : 軟カプセル剤
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	カプセル 100mg : 1カプセル中インドメタシン ファルネシル 100mg 含有 Sカプセル 200mg : 1カプセル中インドメタシン ファルネシル 200mg 含有
一般名	和名: インドメタシン ファルネシル 洋名: Indometacin Farnesil
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	カプセル 100mg 製造販売承認年月日: 1991年3月29日 薬価基準収載年月日: 1991年5月24日 販売開始年月日: 1991年5月24日 Sカプセル 200mg 製造販売承認年月日: 1994年5月16日 薬価基準収載年月日: 1994年12月9日 販売開始年月日: 1994年12月13日
製造販売(輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元: エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhcホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2024年10月改訂の添付文書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。

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）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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、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、IF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

IF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。IF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IF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、IF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。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
 - (1) 承認条件…………… 1
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMPの概要…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名(命名法)…………… 2
 - (2) 洋名(命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 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)又は本質…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 3
 - (1) 外観・性状…………… 3
 - (2) 溶解性…………… 3
 - (3) 吸湿性…………… 3
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 3
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 3
 - (6) 分配係数…………… 3
 - (7) その他の主な示性値…………… 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、定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別…………… 6
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) 製剤の物性…………… 6
 - (5) その他…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 6

- (2) 電解質等の濃度…………… 7
- (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
 - (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…………… 8
 - (2) 包装…………… 8
 - (3) 予備容量…………… 8
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 10
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 10
 - (2) 臨床薬理試験…………… 10
 - (3) 用量反応探索試験…………… 11
 - (4) 検証的試験…………… 12
 - 1) 有効性検証試験…………… 12
 - 2) 安全性試験…………… 13
 - (5) 患者・病態別試験…………… 13
 - (6) 治療的使用…………… 13
 - 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…………… 13
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 13
 - (7) その他…………… 13

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…………… 14
2. 薬理作用…………… 14
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 14

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………14
- (3) 作用発現時間・持続時間……………15

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移……………16
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………16
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………16
 - (3) 中毒域……………18
 - (4) 食事・併用薬の影響……………18
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………18
 - (1) 解析方法……………18
 - (2) 吸収速度定数……………18
 - (3) 消失速度定数……………19
 - (4) クリアランス……………19
 - (5) 分布容積……………19
 - (6) その他……………19
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………19
 - (1) 解析方法……………19
 - (2) パラメータ変動要因……………19
- 4. 吸収……………19
- 5. 分布……………19
 - (1) 血液－脳関門通過性……………19
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………19
 - (3) 乳汁への移行性……………19
 - (4) 髄液への移行性……………20
 - (5) その他の組織への移行性……………20
 - (6) 血漿蛋白結合率……………21
- 6. 代謝……………22
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………22
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………23
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………23
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………23
- 7. 排泄……………23
- 8. トランスポーターに関する情報……………24
- 9. 透析等による除去率……………24
- 10. 特定の背景を有する患者……………24
- 11. その他……………24

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……………25
- 2. 禁忌内容とその理由……………25
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………26
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………26
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………27

- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………28
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………28
 - (2) 腎機能障害患者……………29
 - (3) 肝機能障害患者……………29
 - (4) 生殖能を有する者……………29
 - (5) 妊婦……………30
 - (6) 授乳婦……………30
 - (7) 小児等……………30
 - (8) 高齢者……………30
- 7. 相互作用……………31
 - (1) 併用禁忌とその理由……………31
 - (2) 併用注意とその理由……………31
- 8. 副作用……………32
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………32
 - (2) その他の副作用……………33
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………39
- 10. 過量投与……………39
- 11. 適用上の注意……………39
- 12. その他の注意……………39
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………39
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………39

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………40
 - (1) 薬効薬理試験……………40
 - (2) 安全性薬理試験……………40
 - (3) その他の薬理試験……………40
- 2. 毒性試験……………41
 - (1) 単回投与毒性試験……………41
 - (2) 反復投与毒性試験……………41
 - (3) 遺伝毒性試験……………41
 - (4) がん原性試験……………41
 - (5) 生殖発生毒性試験……………41
 - (6) 局所刺激性試験……………42
 - (7) その他の特殊毒性……………42

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………43
- 2. 有効期間……………43
- 3. 包装状態での貯法……………43
- 4. 取扱い上の注意……………43
- 5. 患者向け資材……………43
- 6. 同一成分・同効薬……………43
- 7. 国際誕生年月日……………43
- 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……………44

-
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……………44
 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容……………44
 11. 再審査期間……………44
 12. 投薬期間制限に関する情報……………44
 13. 各種コード……………44
 14. 保険給付上の注意……………44

XI. 文献

1. 引用文献……………45
2. その他の参考文献……………46

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………47
2. 海外における臨床支援情報……………47

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……………48
 - (1) 粉碎……………48
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ
の通過性……………48
2. その他の関連資料……………48

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

弊社研究所は、関節リウマチ、変形性関節症、肩関節周囲炎などリウマチ性疾患の対症療法剤として、強い効果を有すると同時に安全性の高い薬剤の開発を目指した。そこで、脂溶性の高いイソプレノイドをキャリアーとして組織移行性に優れる化合物を種々検討した。その結果、有用性の高いものとして、インドメタシンとファルネソール（イソプレノイドの一種）のエステルである本薬が選択された。本薬は硬カプセル剤（100mg含有）として1991年に発売されたが、本薬の対象患者は高齢者が多いことから、服用しやすい軟カプセル剤（200mg含有）を開発し、1994年発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

本剤は肝の初回通過効果を受けにくく、血中では大部分が未変化体として存在し、組織移行性が高く、肝、腎のほか、一部は炎症病巣で活性体インドメタシンを生成する組織活性型鎮痛・抗炎症剤である。（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」、「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照）

3. 製品の製剤学的特性

[インフリーカプセル 100mg]

インドメタシン ファルネシルは油状の脂溶性薬物で高含量なことから、ケイ酸類を添加剤として用い、これにインドメタシン ファルネシルを吸着させ、一般的な製法で粉末化したものを内容物としたカプセル剤を選択した。

[インフリーSカプセル 200mg]

インドメタシン ファルネシル 200mg含有の軟カプセル剤で、通常用量では1回1カプセル、1日2回の服用で済むため、コンプライアンス向上に寄与できる。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

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

インフリー[®]カプセル 100mg
インフリー[®]Sカプセル 200mg

(2) 洋名

Infree[®] Capsules 100mg
Infree[®] S Capsules 200mg

(3) 名称の由来

関節内 (intraarticular) で free のインドメタシンを遊離するという意味と inflammation free、即ち炎症から解放されることを意味する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

インドメタシン ファルネシル

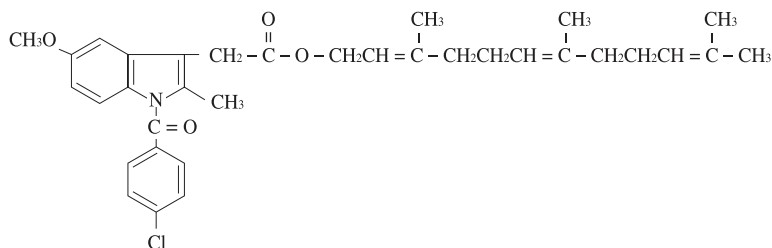
(2) 洋名 (命名法)

Indometacin Farnesil (JAN、INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₄H₄₀ClNO₄

分子量：562.15

5. 化学名 (命名法) 又は本質

7 : 3 (2*E* : 2*Z*) geometric mixture of (6*E*)-3, 7, 11-trimethyl-2, 6, 10-dodecatrienyl 1-(*p*-chloro-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indole-3-acetate (IUPAC 命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E-0710

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

インドメタシン ファルネシルは黄色澄明の油状の液体で、わずかに特異なにおいを有する。

(2) 溶解性

本品はアセトニトリル、アセトン、クロロホルム又はジエチルエーテルに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶 媒	試薬 1g を溶解するために必要な溶媒の mL 数
アセトニトリル	0.6
アセトン	0.6
クロロホルム	0.6
ジエチルエーテル	0.8
エタノール(99.5)	9.8
メタノール	36.2
水	10,000 以上

(3) 吸湿性

吸湿平衡を検討したところ、25℃・100%RH 保存 2 週間での水分は 0.17%、25℃・100%RH 保存 1 カ月でも 0.25% であり、有効成分の吸湿性は極めて低い。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

明確な沸点、凝固点を示さない。

(5) 酸塩基解離定数

pKa：該当しない(油状のため)。

(6) 分配係数

分配率 ∞ (1-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

1. 旋光度

旋光性を示さない。

2. 吸光度

インドメタシン残基に基づく極大吸収

$\lambda_{\max} = 315 \sim 321 \text{nm}$ (エタノール(99.5)溶液)

3. 屈折率

$n_D^{20} : 1.577 \sim 1.583$

4. 比重

$d_{20}^{20} : 1.120 \sim 1.125$

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

・安定性

1. 温度、湿度及び光に対する安定性

インドメタシン ファルネシルは、45℃及び40℃・75%RH保存において薄層クロマトグラム及び高速液体クロマトグラム上にわずかな分解物を認めた以外ほとんど含量の低下は認められなかった。なお、40℃・75%RH保存品は45℃保存品に比し、分解物量がわずかに多く認められるが、水分の増加は認められないことから、開放下保存による酸素の影響が推定される。光に対する安定性については、蛍光灯下保存により薄層クロマトグラム及び高速液体クロマトグラム上に分解物を認め、含量の低下傾向も認められた。

2. 室温長期保存

室温保存2年以上の経年品において、薄層クロマトグラム及び高速液体クロマトグラム上に分解物(0.1%程度)を認めた以外品質的变化は認められず、室温保存3年間は安定であった。

3. 溶液中の安定性

インドメタシン ファルネシルはpH3~5の酸性側では安定であるが、アルカリ性側(pH7以上)及び強酸性側(日局崩壊試験第1液中)においては室温及び37℃保存のいずれにおいても分解がみられた。分解生成物はインドメタシン ファルネシルのアミド及びエステル結合が加水分解されたものである。アルカリ性側における主分解産物は、アミド結合の切れた*p*-クロル安息香酸とデスベンゾイル体及びエステル結合の切れたファルネソールであり、強酸性側ではエステル結合の切れたファルネソールとインドメタシンであった。

以上よりインドメタシン ファルネシルは酸素や光の影響を受けやすいので空気を窒素で置換し、遮光した気密容器に入れ、保存することにより室温保存3年間の品質確保ができる。また、各種液性に対する安定性についてはpH3~5の酸性側では安定であり、アルカリ性側(pH7以上)及び強酸性側では不安定であった。

・苛酷試験による主な反応生成物

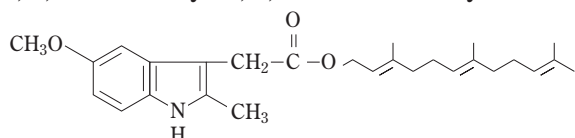
溶液中における分解物は、塩基性下では*p*-クロル安息香酸とデスベンゾイル体及びエステル結合の切れたファルネソールであり、日局崩壊試験第1液中での主分解物はエステル結合の切れたファルネソールとインドメタシンであった。

1. *p*-クロル安息香酸



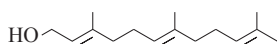
2. デスベンゾイル体

3, 7, 11-trimethyl-2, 6, 10-dodecatrienyl-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indole-3-acetate



3. ファルネソール

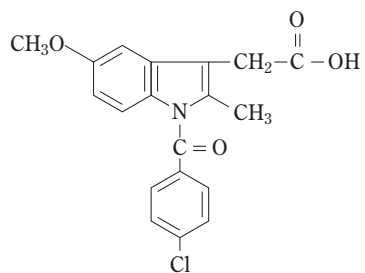
3, 7, 11-trimethyl-2, 6, 10-dodecatrienol



Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. インドメタシン

1-(*p*-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indole-3-acetic acid



3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

呈色反応、紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法

定量法

中和滴定法

IV. 製剤に関する項目


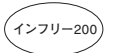
1. 剤形

(1) 剤形の区別

カプセル 100mg：硬カプセル剤

Sカプセル 200mg：軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	インフリーカプセル 100mg	インフリーSカプセル 200mg
外形		
大きさ	全長 (mm)：16.2 号数：3号	長径 (mm)：13.1 短径 (mm)：8.1
質量 (mg)	236	525
色	カプセル 上半分：白 下半分：白 内容物 淡黄色の粒及び粉末	カプセル 淡橙色 内容物 淡黄色の粘性のある液体

(3) 識別コード

カプセル 100mg：●235

Sカプセル 200mg：なし（ただし、カプセル表面にインフリー 200 の印字あり）

(4) 製剤の物性

崩壊性

カプセル 100mg：

- 1) 日局一般試験法、崩壊試験法カプセル剤の項により、試験を行ったところ、これに適合した。
- 2) 本剤の内容物をとり、日局一般試験法、崩壊試験法 顆粒剤の項により、試験を行ったところ、これに適合した。

Sカプセル 200mg：

日局一般試験法、崩壊試験法カプセル剤の項により、試験を行ったところ、これに適合した。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	インフリーカプセル 100mg	インフリーSカプセル 200mg
有効成分	1カプセル中 インドメタシン ファルネシル 100mg	1カプセル中 インドメタシン ファルネシル 200mg
添加剤	含水二酸化ケイ素、グリシン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酒石酸、ゼラチン、タルク、トコフェロール、マクロゴール 6000、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム	L-アスパラギン酸、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、硬化油、酸化チタン、ゼラチン、D-ソルビトール液、トコフェロール、濃グリセリン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、モノオレイン酸グリセリン

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

インフリーカプセル 100mg

試験方法		保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存		25℃/60%RH	橙色 PTP + 乾燥剤 + アルミ袋 + 紙箱	36 カ月	性状 崩壊試験 類縁物質 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
加速		40℃/75%RH	橙色 PTP + 乾燥剤 + アルミ袋 + 紙箱	3 カ月	性状 崩壊試験 類縁物質 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
開封後	湿度	25℃/75%RH	橙色 PTP	6 カ月	性状 崩壊試験 類縁物質 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	光	1,000 lx	橙色 PTP	50 日 (総照度 120 万 lx・hr)	性状 類縁物質 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶 (密栓)	3 カ月	性状 崩壊試験 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶 (開放)	3 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。
	光	120 万 lx・hr	シャーレ (蓋)	—		いずれの測定項目においても規格内であった。

IV. 製剤に関する項目

インフリーSカプセル 200mg

試験方法		保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存		25℃/60%RH	PTP + アルミ袋 + 紙箱	36 カ月	性状 崩壊試験 類縁物質 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
加速		40℃/75%RH	PTP + アルミ袋 + 紙箱	6 カ月	性状 崩壊試験 類縁物質 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
開封後	湿度	25℃/75%RH	PTP	6 カ月	性状 崩壊試験 類縁物質 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶（密栓）	3 カ月	性状 崩壊試験 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶（開放）	3 カ月		1 カ月後にカプセル軟化、その他の測定項目においては規格内であった。
	光	120 万 lx・hr	シャーレ（蓋）	—		いずれの測定項目においても規格内であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当資料なし

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

〈インフリーカプセル 100mg〉

100 カプセル [10 カプセル (PTP) × 10、乾燥剤入り]

〈インフリーSカプセル 200mg〉

100 カプセル [10 カプセル (PTP) × 10]、140 カプセル [14 カプセル (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

インフリーカプセル 100mg

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

袋：アルミ袋

インフリーSカプセル 200mg

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

袋：アルミ袋

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはインドメタシン フェルネシルとして1回 200mgを朝夕1日2回食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.-5.-(3) 用量反応探索試験」の項を参照のこと。

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 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

7.2 投与量の増加とともに吸収率が低下するので、1日用量 400mg を超えて投与する場合、臨床上の有用性について確認しながら使用すること。

(解説)

7.1 他剤との併用により多少の効果の増強はみられても、安全性面では副作用が発現しやすくなることもあり、他の消炎鎮痛剤との併用は慎重であるべきである。

7.2 本剤は投与量の増加とともに吸収率が低下することから、設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

1) 硬カプセル剤

本剤 50^{注)}、100^{注)}、200、400^{注)} あるいは 600^{注)} mg を健康成人男子各 5 名に朝食後 30 分以内に水 150mL とともに単回経口投与した。また、本剤 1 回 100^{注)} あるいは 200mg を健康成人男子各 5 名に 1 日 2 回、5 日間、朝食後及び夕食後、6 日目朝食後の計 11 回水 150mL とともに、反復経口投与した。単回投与及び反復投与後のいずれにおいても、自覚症状、他覚所見、生命徴候、心電図、聴力検査、眼底検査、出血時間、便潜血反応に薬剤投与に起因する異常所見は認められなかった¹⁾。

V. 治療に関する項目

2) 軟カプセル剤

本剤 200mg 軟カプセル剤 1 カプセル、又は 100mg 硬カプセル剤 2 カプセルを健康成人男子各 8 名にクロスオーバー法で朝食後 30 分以内に水 150mL とともに単回経口投与した。24 名（各群 8 名）の被験者は 3 回のクロスオーバー試験で中止、脱落は認められず、薬剤に起因すると思われる自覚症状や他覚所見の異常、臨床検査値の異常変動など、安全性上問題となる所見は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはインドメタシン フェルネシルとして 1 回 200mg を朝夕 1 日 2 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 関節リウマチ

関節リウマチ患者に本剤 100、200、300、400mg/日を硬カプセル剤として 1 日 2 回（朝食後、夕食後）に分けて原則 8 週間経口投与した。100、200mg/日群は投与開始 4 週後、安全性に問題がなく効果不十分の場合、各々 200、300mg/日へと増量した。各投与量終了時点での全般改善度と概括安全度を総合的に勘案した全般有用度は「有用以上」で 100mg/日群 5.9%、200mg/日群 25%、300mg/日群 22.9%、400mg/日群 40.5% であり、「やや有用以上」で 100mg/日群 32.4%、200mg/日群 48.4%、300mg/日群 65.7%、400mg/日群 81.1% であった。この結果から関節リウマチに対する本剤の至適用量は 300mg/日以上と推定された²⁾。

2) 変形性膝関節症

変形性膝関節症に対する本剤の用量設定検討試験の予試験として、変形性膝関節症の成人を対象に硬カプセル剤として 300^{注)} mg/日又は 500^{注)} mg/日を 1 日 2 回（朝食直後、夕食直後）に分けて、各群 20 例に 2 週間経口投与した。全般改善度と概括安全度を総合的に判断した有用度では、「有用以上」が 300mg 群 13 例（65.0%）、500mg 群 12 例（60.0%）、「やや有用以上」ではいずれも 17 例（85.0%）であり、両群間に有意差はみられなかった。以上より、変形性膝関節症に対して 300～500 mg/日の範囲で用量設定検討試験の実施が可能と考えられた³⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはインドメタシン フェルネシルとして 1 回 200mg を朝夕 1 日 2 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

・無作為化並行用量反応試験

1) 関節リウマチ

関節リウマチに対する至適用量を求める目的で、本剤を硬カプセル剤として 300^{注)} mg/日（23 例）、400mg/日（21 例）及び 500^{注)} mg/日（32 例）で 1 日 2 回 6 週間経口投与するオープン比較試験を実施した。最終全般改善度は、「改善以上」で 300mg 群 4 例（17.4%）、400mg 群 10 例（47.6%）、500mg 群 5 例（15.6%）であり、「やや改善以上」で 300mg 群 16 例（69.6%）、400mg 群 14 例（66.7%）、500mg 群 9 例（28.1%）であった。「やや改善以上」で 300mg 群と 500mg 群間に $p < 0.01$ 、400mg 群と 500mg 群間に $p < 0.05$ で統計的有意差が認められたが、500mg 群に重症例が多く、患者背景に偏りがあったためと思われる。全般改善度と概括安全度を総合的に勘案した全般有用度は、「有用以上」で 300mg 群 5 例（21.7%）、400mg 群 11 例（52.4%）、500mg 群 5 例（15.6%）であり、「やや有用以上」で 300mg 群 18 例（78.3%）、400mg 群 15 例（71.4%）、500mg 群 15 例（46.9%）であった。各臨床評価項目の症状別変動量に対する効果も 400mg 群が最も強いと思われた。以上より、関節リウマチに対する本剤の至適用量は 400mg/日であると考えられた⁴⁾。

V. 治療に関する項目

2) 変形性膝関節症

変形性膝関節症に対する至適用量を求める目的で、本剤を硬カプセル剤として300^{注)} mg/日 (59例)、400mg/日 (56例) 及び500^{注)} mg/日 (55例) を1日2回2週間経口投与する二重盲検群間比較試験を実施した。最終全般改善度は、「著明改善」で300mg群52例中11例 (21.2%)、400mg群51例中13例 (25.5%)、500mg群45例中14例 (31.1%)、「改善以上」で300mg群52例中35例 (67.3%)、400mg群51例中36例 (70.6%)、500mg群45例中35例 (77.8%) であり、いずれにおいても、3群間に有意差はなかった。概括安全度 (「安全である」)、全般改善度と概括安全度を総合的に勘案した有用度 (「極めて有用」及び「有用以上」) においても3群間に有意差はなかった。副作用は300mg群5例 (8.5%)、400mg群3例 (5.4%)、500mg群7例 (12.7%) に発現し、400mg群が最も低かった。以上より、変形性膝関節症に対する本剤の至適用量は400mg/日であると考えられた⁵⁾。

3) 腰痛症

腰痛性疾患207例に対し本剤を硬カプセル剤として400mg/日を1日2回2週間経口投与した。最終全般改善度は「改善以上」が128例 (61.8%)、概括安全度は「安全である」が181例 (87.4%)、最終全般改善度、副作用及び臨床検査成績を総合的に判断した有用度は「有用以上」が118例 (57.0%) であり、本剤は腰痛性疾患に対して有用であると考えられた⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはインドメタシン ファルネシルとして1回200mgを朝夕1日2回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

・臨床効果

二重盲検試験を含め、有効性の解析対象例1,751例についての改善度の概要は次のとおりである。

疾患名	改善率	改善以上 (%)	軽度改善以上 (%)
関節リウマチ		175/692 (25.3)	405/692 (58.5)
変形性関節症		235/339 (69.3)	296/339 (87.3)
腰痛症		323/508 (63.6)	430/508 (84.6)
肩関節周囲炎		58/109 (53.2)	90/109 (82.6)
頸肩腕症候群		49/103 (47.6)	75/103 (72.8)

・比較試験

1) 硬カプセル剤

①関節リウマチ

関節リウマチ患者を対象にして、本剤400mg/日 (91例) とインドメタシン75mg/日 (101例) の6週間経口投与による二重盲検群間比較試験を実施した。全般改善度、概括安全度及び両者を総合的に勘案した全般有用度より、本剤の関節リウマチに対する有用性が確認された⁷⁾。

②変形性膝関節症

変形性膝関節症患者を対象にして、本剤400mg/日 (106例) とインドメタシン75mg/日 (107例) の4週間経口投与による二重盲検群間比較試験を実施した。最終全般改善度、概括安全度及び両者を総合的に勘案した有用度より、本剤の変形性膝関節症に対する有用性が確認された⁸⁾。

③腰痛症

腰痛性疾患患者を対象にして、本剤400mg/日 (119例) とジクロフェナクナトリウム75mg/日 (117例) の2週間経口投与による二重盲検群間比較試験を実施した。最終全般改善度、概括安全度及び両者を総合的に勘案した有用度より、本剤の腰痛性疾患に対する有用性が確認された⁹⁾。

V. 治療に関する項目

④肩関節周囲炎、頸肩腕症候群

肩関節周囲炎と頸肩腕症候群患者を対象にして、本剤 400mg/日（180 例）とジクロフェナクナトリウム 75mg/日（184 例）の 2 週間経口投与による二重盲検群間比較試験を実施した。最終全般改善度、概括安全度及び両者を総合的に勘案した有用度より、本剤の肩関節周囲炎、頸肩腕症候群に対する有用性が確認された¹⁰⁾。

2) 軟カプセル剤

①関節リウマチ

関節リウマチに対する本剤軟カプセル剤の有用性を、本剤硬カプセル剤を対照とした二重盲検群間比較試験で検討した。軟カプセル剤群 66 例、硬カプセル剤群 67 例に各々 400mg/日を 1 日 2 回朝・夕食後に 6 週間経口投与した。最終全般改善度、概括安全度及び両者を総合的に勘案した有用度とも両剤の間で有意差は認められず、本剤軟カプセル剤は関節リウマチに対し硬カプセル剤と同等の有効性及び安全性を示し臨床的に互換性のある剤形と考えられた¹¹⁾。

②腰痛症

慢性あるいは亜急性の腰痛性疾患に対する本剤軟カプセル剤の有用性を、本剤硬カプセル剤を対照とした二重盲検群間比較試験で検討した。軟カプセル剤群 85 例、硬カプセル剤群 88 例に各々 400mg/日を 1 日 2 回朝・夕食後に 2 週間経口投与した。最終全般改善度、概括安全度及び両者を総合的に勘案した有用度とも両剤の間で有意差は認められず、本剤軟カプセル剤は慢性及び亜急性の腰痛性疾患に対し硬カプセル剤と同等の有効性及び安全性を示し臨床的に互換性のある剤形と考えられた¹²⁾。

2) 安全性試験

関節リウマチに対して硬カプセル剤として本剤 400mg/日を 24 週以上長期反復経口投与して、その有用性を検討した。24 週以上投与例が 153 例、48 週以上投与例が 48 例であった。最終全般改善度は 193 例中「改善以上」が 53 例（27.5%）、「やや改善以上」が 131 例（67.9%）、概括安全度は 205 例中「安全である」が 168 例（82.0%）、有用度は 203 例中「極めて有用」が 62 例（30.5%）、「有用以上」が 128 例（63.1%）であり、副作用は 205 例中 37 例（18.0%）にみられたが、重篤な副作用はみられなかった。以上より、本剤は、関節リウマチ等の慢性炎症性疾患に対して長期間使用可能な臨床的有用性の高い薬剤であると考えられた¹³⁾。

(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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(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

インドメタシン、アセメタシン、プログルメタシンマレイン酸塩、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位

主に末梢レベルで作用すると考えられる。

作用機序

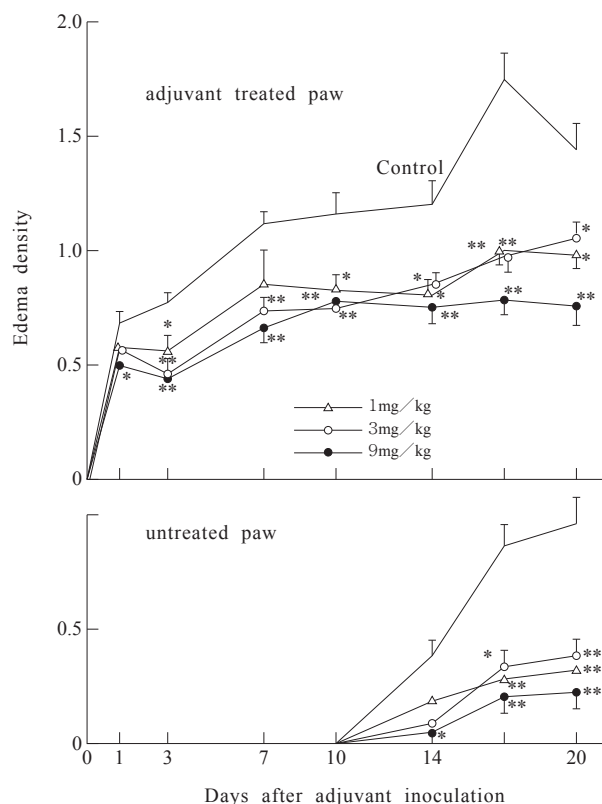
本薬の作用機序は、本薬から遊離された活性体であるインドメタシンのシクロオキシゲナーゼ阻害によるプロスタグランジン合成抑制作用によると考えられる。

本薬は経口投与されたとき、消化管障害作用の弱い未変化体のままで吸収され、ヒト又はイヌの血中では多くは未変化体として存在する。未変化体は肝及び腎において活性体であるインドメタシンに代謝されて血中にインドメタシンを遊離し、また、炎症組織(ラット)あるいは炎症標的細胞(ヒト、ラット滑膜細胞)でもインドメタシンに代謝されることが *in vivo* 及び *in vitro* の試験で明らかにされた^{1), 14)~20)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 抗炎症作用 (ラット)

ラットのカラゲニン足蹠浮腫、カオリン足蹠浮腫、カラゲニン空気嚢炎症、アジュバント関節炎、II型コラーゲン関節炎等の急性又は慢性の実験的炎症モデルにおいて、本薬は経口投与で明確な抗炎症作用を示した^{14), 21)}。



アジュバント関節炎に対するインドメタシン フェルネシルの予防的投与による足蹠腫脹抑制効果

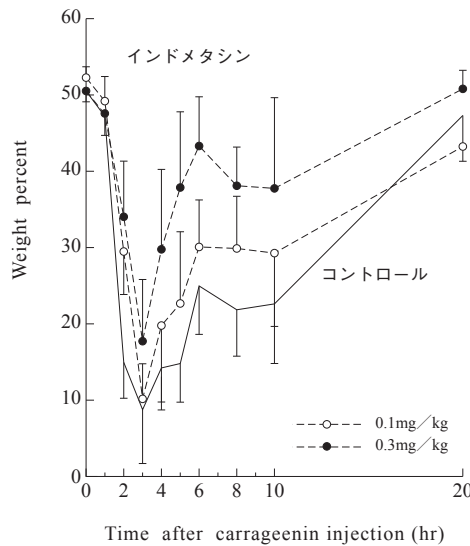
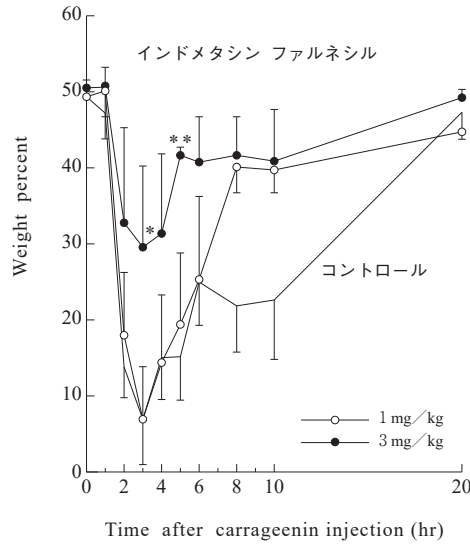
Mean ± S.E.M. (n = 6)

Student's t test * : p < 0.05, ** : p < 0.01

VI. 薬効薬理に関する項目

2. 鎮痛作用（ラット、イヌ）

アジュバント関節炎ラットでの伸展刺激法やイヌの関節腔内へのカラゲニン注入などの炎症性疼痛に対し、本薬は経口投与で明確な鎮痛作用を示した^{15), 22)}。



イヌにおける炎症性疼痛に対するインドメタシン ファルネシル及びインドメタシンの抑制作用

Mean \pm S.E.M. (n = 4, Controlは n = 8)

Student's t test * : p < 0.05, ** : p < 0.01

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII.-1. 血中濃度の推移」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

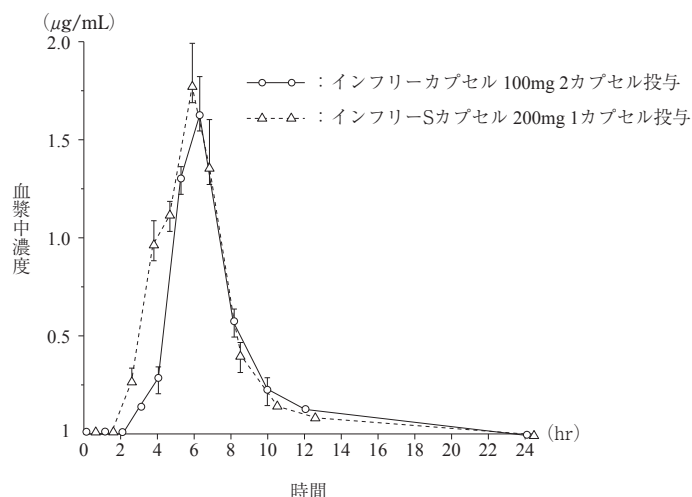
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1. インフリーカプセル 100mg と インフリーSカプセル 200mg の比較

健康成人男子 24 名にインフリーカプセル 100mg 2 カプセルとインフリーSカプセル 200mg 1 カプセルをクロスオーバー法により食後単回経口投与した際の、投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積及び未変化体の最高血漿中濃度の平均値の差はいずれもほぼ±20%以内であった。



インフリーカプセル 100mg 2 カプセル及びSカプセル 200mg 1 カプセル
経口投与後の血漿中インドメタシン ファルネシル濃度
投与量：200mg、Mean ± S.E.M. (n = 24、クロスオーバー法)

インフリーカプセル 100mg 2 カプセルの単回経口投与時の薬物動態パラメータ

t_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_0^{24} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	未変化体 $t_{1/2}$ (hr)	遊離したインドメタシン $t_{1/2}$ (hr)
5.5±0.1	1.75±0.21	6.55±0.78	1.72	6.13

(Mean±S.E.M., n = 24)

インフリーSカプセル 200mg 1 カプセルの単回経口投与時の薬物動態パラメータ

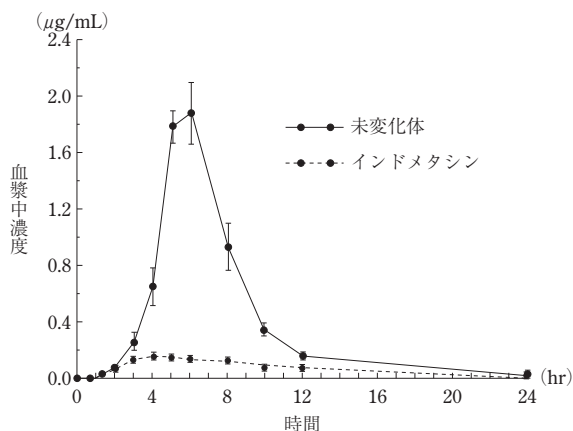
t_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_0^{24} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	未変化体 $t_{1/2}$ (hr)	遊離したインドメタシン $t_{1/2}$ (hr)
4.4±0.2	2.11±0.19	7.78±0.80	1.70	7.18

(Mean±S.E.M., n = 24)

VII. 薬物動態に関する項目

2. 単回投与（インフリーカプセル 100mg）

健康成人男子 5 名にインフリーカプセル 100mg 2 カプセルを食後単回経口投与した場合、血中には大部分が未変化体として存在した。未変化体の最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は約 5~6 時間、 C_{max} は $2.01\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与 24 時間後には検出されなかった¹⁾。



血漿中インドメタシン フェルネシル及び本剤由来のインドメタシン濃度

投与量：200mg、Mean ± S.E.M. (n = 5)

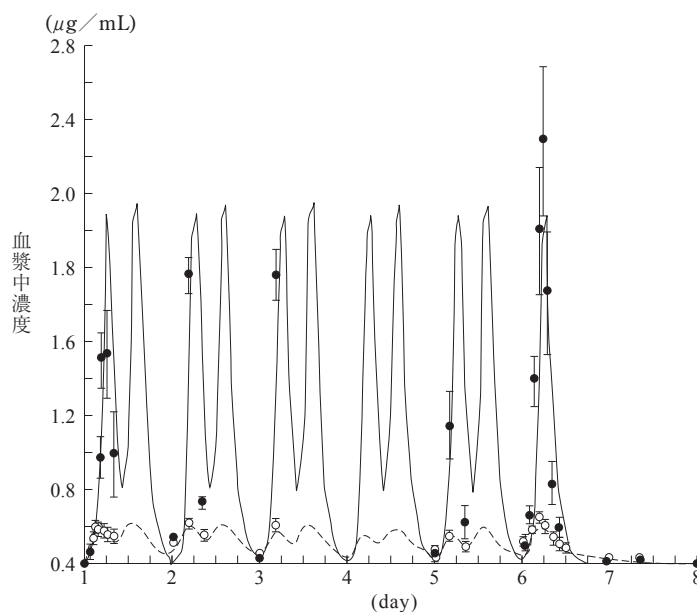
インフリーカプセル 100mg 2 カプセルの単回経口投与時の薬物動態パラメータ

t_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-48} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	未変化体 $t_{1/2}$ (hr)	遊離したインドメ タシン $t_{1/2}$ (hr)
5.6 ± 0.2	2.01 ± 0.16	9.14 ± 1.07	1.50	6.2

(Mean ± S.E.M., n = 5)

3. 反復投与（インフリーカプセル 100mg）

健康成人男子 5 名にインフリーカプセル 100mg 2 カプセルを 1 日 2 回、計 11 回反復経口投与したときの未変化体の血漿中濃度推移からは蓄積性は認められなかった。なお、活性本体であるインドメタシンの最高血漿中濃度は $0.30 \pm 0.04\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した²⁾。



インドメタシン フェルネシル 200mg 反復経口投与時のインドメタシン フェルネシル (●—●) 及びインドメタシン (○—○) の血漿中濃度

投与量：200mg を 1 日 2 回、計 11 回反復投与
Mean ± S.E.M. (n = 5)

VII. 薬物動態に関する項目

インフリーカプセル 100mg 2 カプセルの反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	t_{\max} (hr)	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC(0-8) ^{注1)} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
初回投与後	5.4±0.2	1.44±0.12	4.18±0.31
最終回投与後	4.6±0.2	2.37±0.41	8.21±1.37
			(9.82±1.97) ^{注2)}

(Mean±S.E.M., n = 5)

注1) 初回投与と2回目投与の間隔が8時間のためAUC(0-8)とした。

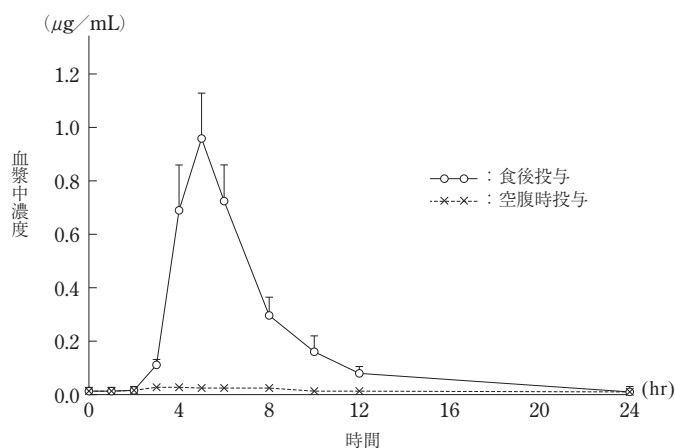
注2) 単回投与との比較のためAUC(0-48)を示した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人男子8名に、クロスオーバー法によりインドメタシン ファルネシルとして150mgを含有するカプセルを12時間絶食後に投与した場合、本薬の吸収は著しく低下するが、通常食（脂肪含量約10g）摂取により吸収は良好であった²³⁾。



食後と空腹時の血漿中インドメタシン ファルネシル濃度

投与量：150mg、Mean ± S.E.M. (n = 8、クロスオーバー法)

食後投与：食後30分以内に投与し、投与後5時間飲食物を摂取せず

空腹時投与：投与前12時間及び投与後5時間飲食物を摂取せず

食後と空腹時のインドメタシン ファルネシルの薬物動態パラメータ

	t_{\max} (hr)	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₂₄ ²⁴ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
食後	4.9±0.1	1.00±0.17	4.32±0.8
空腹時	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.：定量限界以下

(Mean±S.E.M., n = 8)

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

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数

0.462hr⁻¹ (健康成人男子、インフリーカプセル 100mg 2 カプセル単回投与時)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

主として小腸からリンパ管経由で吸収されると推定される。

(参考)

1. 吸収部位・経路

未変化体は小腸からリンパ管経由で吸収される¹⁸⁾。(ラット)

2. 吸収率

約 20%と推定される¹⁸⁾。(ラット)

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

(参考)

妊娠 20 日目のラットに¹⁴C-インドメタシン ファルネシル 5mg/kg を経口投与した。ラット胎児血液及び胎児中放射能濃度は、母体の血漿中濃度の 1/10 以下であった。投与後 24 時間では、胎児中放射能濃度は 6 時間値に比べ約 2/3 倍に減少した。また、全身オートラジオグラフィー法においても同様の所見が得られた。

(3) 乳汁への移行性

(参考)

分娩後 10 日目のラットに¹⁴C-インドメタシン ファルネシル 5mg/kg を経口投与した。投与後 2、6、8、24 及び 48 時間の乳児胃腔内乳汁塊中の放射能濃度を測定した結果、投与後 8 時間で最高濃度 2.60nmol/g に達し、以後漸減した。

VII. 薬物動態に関する項目

(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

(参考)

1. 体組織への分布と濃度

イヌに ^{14}C -インドメタシン ファルネシル $10\text{mg}/\text{kg}$ を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した。初回投与 24 時間後の放射能は、消化管を除き胆嚢胆汁、胆嚢、副腎、肝臓、膀胱、腎臓及び脾臓の順に高い濃度で分布し、これらの組織及び他の多くの組織中濃度は反復投与により経時的に上昇した。特に脂肪、滑膜、骨髄、副腎及び神経における上昇率は高く、7 回投与 24 時間後では初回投与の場合に比し 5~16 倍となったが、投与 3 回目以降定常状態に達する傾向を示した。7 回投与終了後の各組織中放射能濃度の消失は、神経、滑膜、皮膚、動脈、胸腺及び脂肪の順に遅い傾向を示し、その他の組織ではこれらの組織より速やかであった。

イヌにおける ^{14}C -インドメタシン ファルネシル反復経口投与後の組織内濃度

組織名	濃 度 (nmol/g or mL)			
	初回投与 24 時間後	*3 回投与 24 時間後	7 回投与 24 時間後	*7 回投与 168 時間後
全血	0.35±0.18	0.54	0.45±0.01	0.18
血漿	0.46±0.22	0.71	0.56±0.01	0.21
赤血球	0.07±0.04	0.17	0.22±0.02	0.10
滑膜	0.18±0.01	1.16	1.75±0.06	1.50
滑液	0.41±0.15	0.32	*0.13	0.06
坐骨神経	0.24±0.03	0.71	1.20±0.23	1.31
皮膚	0.23±0.03	1.00	1.01±0.03	0.80
筋肉	0.15±0.03	0.30	0.41±0.13	0.21
水晶体	0.01±0.00	0.02	0.01±0.00	0.01
脈絡膜	0.14±0.02	0.82	0.30±0.06	0.11
大脳	0.05±0.02	0.07	0.05±0.01	0.03
小脳	0.04±0.02	0.06	0.05±0.00	0.03
脳幹	0.05±0.02	0.07	0.05±0.00	0.02
下垂体	0.23±0.09	0.57	0.53±0.00	0.19
甲状腺	0.19±0.05	0.52	0.82±0.32	0.29
顎関節	0.37±0.10	0.74	0.65±0.08	0.27
顎下腺	0.20±0.07	0.37	0.34±0.05	0.14
胸腺	0.31±0.06	2.03	0.77±0.15	0.55
大動脈	0.17±0.05	0.30	0.43±0.04	0.34
心臓	0.45±0.08	1.37	0.94±0.09	0.19
肺	0.41±0.18	0.76	0.67±0.03	0.28
副腎	6.68±1.33	37.32	36.18±2.26	10.03
脾臓	1.12±0.82	1.01	0.67±0.06	0.21
膵臓	0.43±0.06	0.81	0.65±0.08	0.16
前立腺	0.52±0.25	0.47	0.38±0.04	0.16
精巣	0.27±0.02	0.90	0.91±0.06	0.41
脂肪	1.13±0.20	10.05	17.87±3.32	12.34
腎皮質	1.11±0.29	2.39	1.46±0.15	0.48
腎髄質	2.13±1.23	3.62	0.77±0.13	0.15
肝臓	4.27±1.67	7.67	5.48±0.46	2.06
胆嚢	73.33±31.44	139.02	38.75±5.79	3.40
胆汁	318.04±41.97	598.35	175.54±45.46	17.28
膀胱	2.55±1.15	2.11	2.62±0.66	0.73
骨髄	1.07±0.14	5.78	8.06±0.70	4.18
胃 (全層)	1.16±0.37	0.80	0.68±0.09	0.19
胃粘膜	1.87±1.03	0.94	0.73±0.12	0.19
胃筋層	0.35±0.03	0.58	0.54±0.05	0.15

VII. 薬物動態に関する項目

十二指腸（全層）	2.62±1.12	2.34	1.06±0.28	0.18
十二指腸粘膜	4.45±2.00	3.56	1.36±0.35	0.17
十二指腸筋層	0.63±0.17	0.86	0.69±0.19	0.36
空腸（全層）	1.36±0.53	2.82	1.39±0.17	0.26
空腸粘膜	2.05±1.22	2.60	1.61±0.16	0.19
空腸筋層	0.61±0.08	1.93	0.74±0.08	0.12
回腸	10.43±10.09	4.12	1.99±0.65	0.20
盲腸	3.40±1.36	25.48	2.46±0.63	0.15
結腸	48.95±41.69	15.88	4.65±1.38	0.15
直腸	20.23±4.85	5.63	5.41±2.25	0.14

投与量：10mg/kg Mean±S.E.M. (n = 3) *：2例の平均

2. 病態動物における分布

イヌの関節内にカラゲニンを注入して炎症を惹起させ、イヌにおける有効量の¹⁴C-インドメタシン ファルネシル（10mg/kg）または¹⁴C-インドメタシン（3mg/kg）を経口投与し、炎症組織における¹⁴C-インドメタシン濃度を測定した。インドメタシン ファルネシル投与時、炎症滑膜中¹⁴C-インドメタシン濃度は正常滑膜中より高値であった。一方、¹⁴C-インドメタシン投与時の炎症滑膜中¹⁴C-インドメタシン濃度は正常滑膜と同等あるいは低値であった¹⁵⁾。

カラゲニン関節炎を惹起したイヌにインドメタシン ファルネシル及びインドメタシンの有効量を経口投与後の炎症組織中インドメタシン濃度

	組織中インドメタシン濃度 (nmol/g or mL)			
	¹⁴ C-インドメタシン ファルネシル 10mg/kg 経口投与		¹⁴ C-インドメタシン 3mg/kg 経口投与	
	投与 3 時間後	投与 6 時間後	投与 3 時間後	投与 6 時間後
滑膜（正常）	0.05±0.01	0.05±0.02	0.03±0.01	0.02±0.00
滑膜（炎症部位）	0.08±0.03	0.11±0.03	0.01±0.00	0.02±0.00
滑液（炎症部位）	0.20±0.04	0.32±0.13	0.05±0.04	0.05±0.01

(Mean±S.E.M., n = 3)

(6) 血漿蛋白結合率

99%（健康成人男子 3 名血漿、*in vitro*、ゲルろ過法¹⁸⁾）

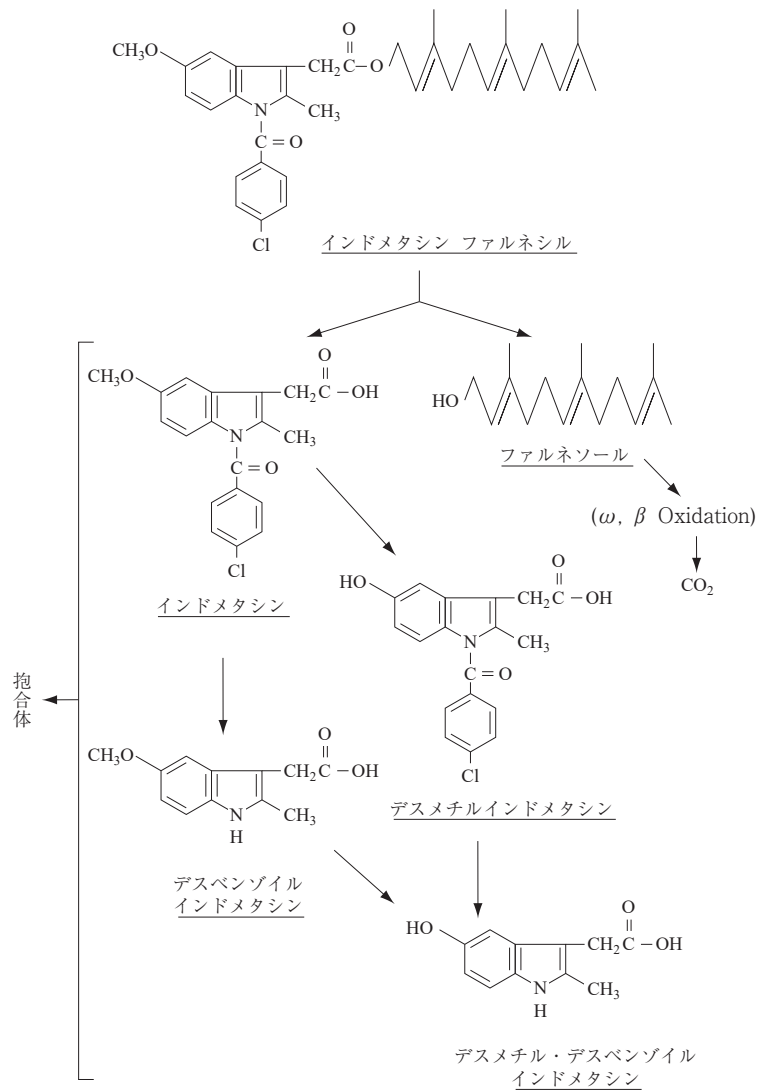
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝・腎及び一部は炎症巣で代謝される。

(参考)¹⁹⁾



ラット及びイヌにおける推定代謝経路

VII. 薬物動態に関する項目

ヒトに体内動態が近似するイヌにおいて、インドメタシン フェルネシルの加水分解酵素活性を検討した。その結果、肝、腎及び炎症を起こした関節液に加水分解活性が認められたが、血漿、胃粘膜、小腸粘膜、筋肉、脂肪には認められなかった¹⁵⁾。

インドメタシン フェルネシルの加水分解酵素活性の生体内分布(イヌ)

酵 素 源	酵素活性 (pmol indometacin formed / mg protein / 30min)
血 漿	N.D.
肝 臓	22.7±0.8
腎 皮 質	8.4±1.1
胃 粘 膜	N.D.
小 腸 粘 膜	N.D.
筋 肉	N.D.
脂 肪	N.D.
関節液(炎症)*	5.0±0.6

酵素源:25%の1.15%KClホモジネートの上清(600×g、10分遠心分離)

N.D.: Not detected、< 0.08nmol/試料

*:カラゲニンによる関節炎惹起動物

Mean±S.E.M. (n = 3)

この加水分解酵素はカルボキシルエステラーゼ様酵素である。

(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

動物実験成績から、未変化体はリンパ管から吸収されるため、肝での初回通過効果を受けないと推定される¹⁸⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

本剤はインドメタシンとフェルネソールをエステル結合させた組織活性型鎮痛・抗炎症剤であり、体内で加水分解されて遊離したインドメタシンが活性体である。しかし、インドメタシンの代謝物デスベンゾイルインドメタシン、デスメチルインドメタシン、デスメチル・デスベンゾイルインドメタシンに薬理活性はないと報告されている。

(参考)

また、ラットにインドメタシンとフェルネソールの混合物を投与しても、フェルネソールはインドメタシンの抗炎症作用に影響を与えなかった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として糞中に排泄される。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

健康成人男子5名にインフリーカプセル 100mg 2カプセルを単回経口投与した。投与72時間までに尿中に未変化体は検出されず、デスベンゾイルインドメタシン（用量比で5.5%）、インドメタシン（同2.9%）、デスメチルインドメタシン（同1.9%）が排泄され、排泄率は約10%（0～72時間）であった。インフリーカプセル 100mg 1カプセル^{注)} 単回経口投与後48時間までに、糞中には未変化体が約46%、インドメタシン及びその代謝物が約4%排泄された¹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはインドメタシン ファルネシルとして1回200mgを朝夕1日2回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」である。

(参考)^{19), 24)}

ラット及びイヌにおける¹⁴C-インドメタシン ファルネシル経口投与後24時間までの尿・糞中へのインドメタシン ファルネシル及び主要代謝物の排泄率

未変化体と代謝物	投与量に対する排泄率 (%)			
	尿		糞	
	ラット	イヌ	ラット	イヌ
インドメタシン ファルネシル	N.D.	0.3	63.7	40.6
インドメタシン	0.2	0.2	2.5	4.3
デスベンゾイルインドメタシン	1.8	2.2	trace	1.8
デスメチルインドメタシン	1.9	0.3	3.4	1.2
デスメチル・デスベンゾイルインドメタシン	1.0	0.2	N.D.	1.7
極性代謝物	5.5	2.9	12.9	16.2
総量	10.4	6.1	82.5	65.8

投与量；ラット：5mg/kg、イヌ：100mg/頭

Mean (n = 3)

N.D.：Not Detected

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

血液透析

活性代謝物のインドメタシンは透析で除去されない²⁵⁾。

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

設定されていない

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 消化性潰瘍のある患者 [消化性潰瘍を悪化させることがある。]
- 2.2 重篤な血液の異常のある患者 [血液異常を悪化させることがある。]
- 2.3 重篤な肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.5 重篤な心機能不全のある患者 [9.1.4 参照]
- 2.6 重篤な高血圧症の患者 [9.1.5 参照]
- 2.7 重篤な膵炎の患者 [9.1.6 参照]
- 2.8 本剤の成分又はインドメタシン、サリチル酸系化合物（アスピリン等）に過敏症の患者
- 2.9 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 [重篤な喘息発作があらわれることがある。]
- 2.10 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 2.11 トリアムテレンを投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

- 2.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の消化管障害の機序は、
 - 1) プロスタグランジン（PG）生合成抑制作用
 - ①胃粘膜血流減少 ②胃液分泌増加 ③粘膜の抵抗性低下
 - 2) 消化管粘膜に対する直接的な局所刺激^{26), 27)}
といわれており、消化性潰瘍を増悪させるおそれがある。
- 2.2 ピラゾロン系薬物には、顆粒球減少等の血液障害があることは広く知られている。それを基礎に発展してきたNSAIDsにも血液障害の危険性がある²⁷⁾。
- 2.3 薬物代謝が低下し、薬剤の作用が増強される可能性がある。また、NSAIDsの肝障害はアレルギーによることが多いため、このような患者にNSAIDsを投与すると、更なるアレルゲンとして感作されやすくなり、肝障害を悪化させる可能性がある^{26), 27)}。
- 2.4 薬物の排泄が低下し、体内に蓄積が起こり、作用が増強される可能性がある。また、酸性NSAIDsの腎におけるPG生合成抑制により、腎血流低下や尿細管再吸収促進によるNa、水の貯留を引き起こし、腎障害を悪化させる可能性がある^{26)~30)}。
- 2.5 心機能低下のある患者へのNSAIDs投与は、Na、水貯留（前負荷増加）、全末梢血管抵抗上昇（後負荷増加）により心不全の誘発・増悪を引き起こすことがある。また、心不全、レニン-アンジオテンシン系の活性が亢進した状態等でNSAIDsを使用すると、PG生合成が抑制され、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧上昇（後負荷増加）がみられ、血行動態の悪化をもたらすと考えられる。その結果、心機能不全を悪化させる可能性がある^{30)~32)}。
- 2.6 NSAIDsは、前項の如く、Na、水貯留（前負荷増加）、全末梢血管抵抗上昇（後負荷増加）を引き起こす。また、レニン-アンジオテンシン系の活性亢進状態でNSAIDsを使用すると、PG生合成が抑制されアンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧上昇（後負荷増加）をきたし、血行動態の悪化をもたらすと考えられる。その結果、高血圧症を悪化させる可能性がある³³⁾。
- 2.7 本剤での報告はないが、本剤の活性代謝物のインドメタシンで次の報告がある。
69歳の変形性関節症の男性がインドメタシン75mg/日を3カ月投与され、急性膵炎を発現した。血清アマラーゼは712（Somogyi単位）まで上昇、入院加療により約1週間で軽快した³⁴⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

インドメタシンが原因薬物の可能性があることから、重篤な膵炎の患者への本剤の投与は禁忌である。機序としては膵臓のPG生合成抑制作用が疑われるが、詳細は明らかでない。

- 2.8 本剤及び本剤の活性代謝物のインドメタシンにアレルギー歴（副作用歴）のある患者への再投与は同様な副作用が発現する可能性が高く、より重篤な副作用（アナフィラキシーショック等）にまで進展することも考えられる。

また、アスピリンにはインドメタシンと交差感受性があることから、サリチル酸系化合物は同様に禁忌である^{35), 36)}。

- 2.9 アスピリン喘息は非免疫機序により発症するといわれ、アスピリンを代表とするNSAIDs等によって誘発される。その発作は極めて重症となりやすく、生命の危険さえもたすことがある。

〈臨床的特徴〉

- 1) 成人喘息の約10%を占める。
- 2) 遺伝の関与はなく、後天的に発症すると考えられる。
- 3) 比較的中年以降に発症することが多く、やや女性に多い。
- 4) 通年型で重症難治例が多い。
- 5) 非アトピー性喘息の特徴を有する³⁷⁾。

〈発生機序〉

NSAIDsがシクロオキシゲナーゼを阻害し、アラキドン酸からのPG系の合成を阻害することにより、その分りポキシゲナーゼ系代謝産物のロイコトリエン（LT）C4、D4、E4などの産生が亢進し気道攣縮を引き起こすという説があるが、明確な機序はわかっていない³⁸⁾。

〈注意事項〉

NSAIDs等による喘息発作誘発の既往歴がある患者には、重篤な喘息発作が発現するおそれが高いことを考慮してNSAIDs等を投与しないこととし、また、NSAIDs等による喘息発作誘発の経験のない場合でも気管支喘息患者には喘息のタイプを確実に診断した上で慎重に投与すべきである。

- 2.10 「Ⅷ.-6.-(5) 妊婦」の項参照

- 2.11 本剤での症例報告はないが、本剤の活性代謝物であるインドメタシンで急性腎障害を起こした例がある³⁹⁾。

〈作用機序〉

トリアムテレンによる腎の強い血管収縮作用を代償するために腎でのPG合成が亢進されるが、インドメタシンによりそのPG合成が抑制され、腎障害が引き起こされるためであろうとされている⁴⁰⁾。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- 8.2 本剤の活性代謝物のインドメタシンで過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等の症状が報告されているので、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- 8.3 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
- ・長期投与する場合には、定期的に尿検査、血液検査、肝機能検査及び眼科的検査等を行うこと。
 - ・薬物療法以外の療法も考慮すること。
- 8.4 眠気、めまいがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作には従事させないように注意すること。

(解説)

- 8.1 NSAIDsの効能・効果が広いため臨床各科で広く用いられているが、消化管、腎、血液その他に多彩な障害をきたすことがある。したがって、この薬剤は原因療法ではなく、対症療法であることを十分に認識して使用すること。
- 8.2 NSAIDsによる体温下降は、過量投与によると考えられる場合が多く、剤形では、注射剤や坐剤による報告が多いことが注目される。患者側の要因をみると、乳児、高齢者又は消耗性疾患等の患者に報告がみられている。
- 事例：本剤の活性代謝物のインドメタシンで次の報告がある。
- 強い開口障害を伴った進行した下顎骨骨炎の1例（60歳、男）に、抗生物質とともにインドメタシン 50mgを投与し、翌日 150mg^{注)}に増量した。その結果、体温は38℃より35.6℃に、最高血圧は110mmHgより80mmHgに下降し強い倦怠感を訴えた。投与中止後体温は再び37.1℃に上昇したが、最高血圧が94mmHgまで回復するには5日間を要した。インドメタシン大量投与による著明な中枢神経系に対する副作用を発現した1例と考えられた⁴⁾。
- 注) インドメタシンの承認用法・用量は25~75mg/日である。
- 8.3 慢性疾患に対して薬物を長期投与する場合の一般的注意である。NSAIDsには胃腸障害のほか、肝・腎・血液障害などがあり、まれには重篤化するので、副作用を早期発見するため検査が必要となってくる。それゆえ一般的には、尿・便検査、血液検査、肝機能検査等を定期的に行うことになっている。便潜血反応が陽性を呈する時には消化管の内視鏡検査等も考慮する。さらに、本剤を含めたインドメタシン製剤において結膜充血・羞明等の副作用が認められているので、臨床検査の中に眼科的検査も必要である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 消化性潰瘍の既往歴のある患者

消化性潰瘍を再発させることがある。

9.1.2 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者

本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。

9.1.3 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）

血液異常を悪化あるいは再発させることがある。

9.1.4 心機能障害のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）

心機能障害を悪化させるおそれがある。[2.5 参照]

9.1.5 高血圧症の患者（重篤な高血圧症の患者を除く）

高血圧症を悪化させることがある。[2.6 参照]

9.1.6 膵炎の患者（重篤な膵炎の患者を除く）

本剤の活性代謝物のインドメタシンで急性膵炎が発現したとの報告がある。[2.7 参照]

9.1.7 てんかん、パーキンソン症候群等の中樞神経系疾患のある患者

本剤の活性代謝物のインドメタシンでこれらの疾患を悪化させたとの報告がある。

9.1.8 気管支喘息の患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）

喘息発作があらわれることがある。

9.1.9 SLE（全身性エリテマトーデス）の患者

類薬（フェニルブタゾン）でSLEを悪化させたとの報告があり、また、本剤の活性代謝物のインドメタシンをSLE患者に投与したところ、急性腎障害を起こしたとの報告がある。

9.1.10 潰瘍性大腸炎の患者

本剤の活性代謝物のインドメタシンで疾患を悪化させたとの報告がある。

9.1.11 クローン病の患者

本剤の活性代謝物のインドメタシンで疾患を悪化させたとの報告がある。

9.1.12 感染症を合併している患者

必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。感染症を不顕性化するおそれがある。

9.1.13 胆汁うっ滞等、胆汁分泌の低下している患者

投与を避けること。本剤の吸収が低下すると考えられる。

(解説)

9.1.1 消化性潰瘍を再発させることがある（「VIII.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）。

9.1.2 ミソプロストールはNSAIDsにより生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。

9.1.3 血液異常を悪化あるいは再発させることがある（「VIII.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）。

9.1.4 心機能障害を悪化させるおそれがある（「VIII.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）。

9.1.5 高血圧症を悪化させることがある（「VIII.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）。

9.1.6 本剤の活性代謝物のインドメタシンで急性膵炎が発現したとの報告がある（「VIII.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.7 本剤の活性代謝物のインドメタシンでこれらの疾患を悪化させたとの報告がある。
〔出典：PDR, 55ed., 1946 (2001)〕
- 9.1.8 喘息発作があらわれることがある（「VIII.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）。
- 9.1.9 SLEそのものに対するNSAIDs投与の有用性は確立しておらず、フェニルブタゾンなどのNSAIDs投与でSLEが悪化したという報告がある⁴²⁾。
また、利尿剤（トリウムテレンとヒドロクロロチアジド）との併用、インドメタシンとイブプロフェンの投与を受けた47歳のSLE患者が急性腎障害をきたしたという症例が報告されている。特にトリウムテレンとの併用は要注意である⁴³⁾。
- 9.1.10 本剤の活性代謝物のインドメタシンで疾患を悪化させたとの報告がある⁴⁴⁾。
- 9.1.11 本剤の活性代謝物のインドメタシンで疾患を悪化させたとの報告がある。
- 9.1.12 一般的にNSAIDsの抗炎症作用はステロイド剤ほど強力ではなく、感染症の不顕性化のおそれは少ないとされている。しかし、投与中は、いたずらに解熱の目的でNSAIDsを投与しない。NSAIDs感染症を見逃さないために観察を十分行い慎重に投与すべきである。
- 9.1.13 胆汁うっ滞等、胆汁分泌の低下している患者では本剤の吸収が低下すると考えられるので、この様な患者への投与は避けること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。腎機能障害を悪化させることがある。[2.4 参照]

9.2.2 腎機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎機能障害のある患者は除く）

腎機能障害を悪化あるいは再発させることがある。

(解説)

「VIII.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害を悪化させることがある。[2.3 参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者は除く）

肝機能障害を悪化あるいは再発させることがある。

(解説)

「VIII.-2. 禁忌内容とその理由」の項参照

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中の投与に関し、次のような報告がある。[2.10 参照]

- ・本剤の活性代謝物のインドメタシンで、妊娠後期に投与したところ、胎児循環持続症（PFC）、胎児の動脈管収縮、動脈管開存症、胎児腎不全、胎児腸穿孔、羊水過少症が起きたとの報告がある。また、妊娠末期に投与したところ早期出産した新生児に壊死性腸炎の発生率が高いとの報告、及び消化管穿孔、頭蓋内出血が起きたとの報告がある。
- ・本剤の活性代謝物のインドメタシンにおいて、動物実験（マウス）で催奇形作用が、また、本剤ではラットで着床率の減少、死亡吸収胚の出現頻度の増加が報告されている。
- ・妊娠末期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が報告されている。

（解説）

「IX.-2.-(5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁への移行が報告されている。

（解説）

「VII.-5.-(3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

他剤が無効又は使用できない関節リウマチに対して投与する場合には慎重に投与すること。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児には投与しないことを原則とするが、他剤が無効又は使用できない関節リウマチに対して投与する場合には慎重に投与すること。

また、インドメタシン経口投与時の小児で大量投与により、重篤な副作用（感染症の不顕性化、肝炎）が報告されている。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。副作用があらわれやすい。

（解説）

本剤は主として肝・腎で代謝されて排泄されるが、高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、クリアランスが低下している可能性があり、副作用発現の危険性が増大する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアムテレン （トリテレン） [2.11 参照]	本剤の活性代謝物のインドメタシンとの併用により、急性腎障害を起こしたとの報告がある。	トリアムテレンによる腎血流の低下に基づく腎障害のために代償的に腎でのプロスタグランジン合成が亢進されるが、インドメタシンによりプロスタグランジン合成が抑制され、腎障害が引き起こされる。

(2) 併用注意とその理由

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
抗凝血剤及び抗血小板薬 ワルファリンカリウム クロピドグレル硫酸塩等	本剤の活性代謝物のインドメタシンとの併用により、これらの医薬品の作用が増強し、出血の危険性が増大することがある。また、本剤との併用により、ワルファリンの作用が増強されることがある。血液凝固能検査等出血管理を十分に行うこと。	インドメタシンのプロスタグランジン生合成阻害作用により血小板凝集が抑制される。また、本剤が血漿蛋白結合部位でワルファリンを遊離させ、その抗凝血作用を増強させると考えられている。
リチウム製剤 炭酸リチウム	本剤の活性代謝物のインドメタシンとの併用により、これらの医薬品の作用が増強されたとの報告があるので、併用する場合にはこれらの医薬品を減量するなど注意すること。	インドメタシンによりリチウムの腎クリアランスが減少し、リチウムの血中濃度が上昇する。
メトトレキサート		インドメタシンによりメトトレキサートの腎排泄が抑制され、メトトレキサートの血中濃度が上昇する。
プロベネシド	本剤の活性代謝物のインドメタシンとの併用により、インドメタシンの作用が増強されることがあるので、併用する場合には本剤を減量するなど注意すること。	プロベネシドがインドメタシンの腎尿細管排泄を抑制し、インドメタシンの血中濃度が上昇する。
Ca拮抗剤 アムロジピンベシル酸塩 ニフェジピン ジルチアゼム塩酸塩等	Ca拮抗剤の作用が減弱されることがある。	インドメタシンによる腎でのプロスタグランジン合成抑制により水、Naの貯留が生じ、体液循環量を増加させるため、降圧剤の効果を減弱させると考えられている。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール メトプロロール酒石酸塩等 ACE阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩 デラプリル塩酸塩 イミダプリル塩酸塩等 A-II受容体拮抗剤 ロサルタンカリウム カンデサルタン シレキセチル バルサルタン等 チアジド系及びその類似降圧利尿剤 ヒドロクロロチアジド等 ループ利尿剤 フロセミド等	本剤の活性代謝物のインドメタシンとの併用により、これらの医薬品の作用が減弱されることがある。	インドメタシンによる腎でのプロスタグランジン合成抑制により水、Naの貯留が生じ、体液循環量を増加させるため、降圧剤の効果を減弱させると考えられている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレレノン	本剤の活性代謝物のインドメタシンとの併用により、これらの医薬品の降圧作用の減弱、腎機能障害患者で重度の高カリウム血症が発現するおそれがある。	インドメタシンによる腎でのプロスタグランジン生合成阻害によると考えられている。
アスピリン	本剤の活性代謝物のインドメタシンとの併用により、インドメタシンの作用が減弱されることがある。	機序不明
ジゴキシン	本剤の活性代謝物のインドメタシンとの併用により、血中ジゴキシン濃度が上昇し、作用が増強されることが報告されているので血中ジゴキシン濃度に注意すること。	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腎血流量が減少し、ジゴキシンの腎排泄が減少するためと考えられている。
シクロスポリン	本剤の活性代謝物のインドメタシンとの併用により、シクロスポリンによる腎毒性が増強されることがあるので、腎機能に注意すること。	インドメタシンの腎でのプロスタグランジン合成阻害作用によると考えられている。

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、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

冷汗、顔面蒼白、呼吸困難、血圧低下等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍、出血性大腸炎、腸管の狭窄・閉塞、潰瘍性大腸炎（いずれも頻度不明）

11.1.3 血液障害

再生不良性貧血（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、白血球減少（0.1%未満）、血小板減少（頻度不明）等の血液障害があらわれることがある。

11.1.4 皮膚障害（頻度不明）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）があらわれることがある。

11.1.5 喘息発作（頻度不明）

喘息発作等の急性呼吸障害があらわれることがある。

11.1.6 腎障害

急性腎障害（頻度不明）、ネフローゼ症候群（頻度不明）等の腎障害、高カリウム血症（0.1%未満）、低アルブミン血症（頻度不明）があらわれることがある。

11.1.7 肝機能障害（0.1～5%未満）、黄疸（頻度不明）

11.1.8 昏睡、錯乱（いずれも頻度不明）

11.1.9 性器出血（頻度不明）

11.1.10 心筋梗塞、脳血管障害（いずれも頻度不明）

心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある⁴⁵⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

11.1.1～9 本剤の臨床試験及び製造販売後に得られた副作用報告に基づき設定した。

11.1.10 厚生労働省保険局が保有する匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）を用いた調査結果より、NSAIDs（アスピリンを除く）の曝露群は非曝露群と比較して、心血管系イベント発現のリスク増加傾向が示唆された。当該調査結果より「心筋梗塞、脳血管障害」は本剤を含むNSAIDs共通のリスクであると考えられることから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	胃部不快感、胃痛、下痢、腹痛、食欲不振、口内炎、胸やけ、胃重感、便秘、胃腸症状、胃炎、嘔吐	口渇、腹部膨満感、舌炎、おくび、口唇炎	舌苔
血液		貧血、好酸球増多等	皮下出血
皮膚			脱毛
過敏症	発疹、痒痒	紅斑	血管浮腫
感覚器		耳鳴、味覚異常、眼の充血、羞明	霧視等の視覚異常、角膜混濁、網膜障害
腎臓	BUNの上昇	血中クレアチニンの上昇、尿量減少、血尿、蛋白尿	
肝臓	AST、ALTの上昇等	Al-P、LDHの上昇等	
精神神経系	めまい、ふらつき	頭痛、眠気、しびれ感	痙攣、振戦、抑うつ、不眠、意識障害
循環器		動悸、血圧上昇	
その他	浮腫	倦怠感、ほてり、頻尿、発熱、胸痛、低体温	高血糖、鼻出血、発汗

（解説）

本剤の臨床試験及び製造販売後に得られた副作用報告に基づき設定した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時の臨床試験及び市販後の使用成績調査と特別調査の結果を合計して算出した。

副作用発現状況

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	特別調査	使用成績調査・特別調査の累計	合計
調査施設数	402	779	59	831	1,233
調査症例数	1,775	11,225	564	11,789	13,564
副作用発現症例数	220	438	24	462	682
副作用発現件数	314	538	29	567	881
副作用発現症例率（%）	12.39	3.9	4.26%	3.92%	5.03%

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）				
（皮膚・皮膚付属器障害）：症例（%）	37 (2.08)	42 (0.37)	2 (0.35)	44 (0.37)	81 (0.60)
発疹	26 (1.46)	24 (0.21)	2 (0.35)	26 (0.22)	52 (0.38)
痒痒	12 (0.68)	7 (0.06)	—	7 (0.06)	19 (0.14)
湿疹	—	9 (0.08)	—	9 (0.08)	9 (0.07)
蕁麻疹	—	3 (0.03)	—	3 (0.03)	3 (0.02)
発赤	—	1 (0.01)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
紅斑	—	1 (0.01)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
舌のfibrous overgrowth	1 (0.06)	—	—	—	1 (0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（％）				
〔中枢・末梢神経系障害〕：症例（％）	15 (0.85)	16 (0.14)	1 (0.18)	17 (0.14)	32 (0.24)
めまい・ふらつき	9 (0.51)	7 (0.06)	－	7 (0.06)	16 (0.12)
頭痛	4 (0.23)	6 (0.05)	1 (0.18)	7 (0.06)	11 (0.08)
眠気	1 (0.06)	2 (0.02)	－	2 (0.02)	3 (0.02)
しびれ感	1 (0.06)	1 (0.01)	－	1 (0.01)	2 (0.01)
※冷感	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)	1 (0.01)
※頭がボーッとする	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)	1 (0.01)
〔自律神経系障害〕：症例（％）	2 (0.11)	3 (0.03)	－	3 (0.03)	5 (0.04)
動悸	2 (0.11)	3 (0.03)	－	3 (0.03)	5 (0.04)
〔視覚障害〕：症例（％）	3 (0.17)	－	－	－	3 (0.02)
結膜充血	2 (0.11)	－	－	－	2 (0.01)
羞明	1 (0.06)	－	－	－	1 (0.01)
〔聴覚・前庭障害〕：症例（％）	4 (0.23)	3 (0.03)	－	3 (0.03)	7 (0.05)
耳鳴	4 (0.23)	3 (0.03)	－	3 (0.03)	7 (0.05)
〔その他の特殊感覚障害〕：症例（％）	2 (0.11)	3 (0.03)	－	3 (0.03)	5 (0.04)
味覚異常	2 (0.11)	1 (0.01)	－	1 (0.01)	3 (0.02)
※苦味	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)	1 (0.01)
※嗅覚障害	－	2 (0.02)	－	2 (0.02)	2 (0.01)
〔消化管障害〕：症例（％）	159 (8.96)	309 (2.75)	19 (3.37)	327 (2.77)	486 (3.58)
胃部不快感	31 (1.75)	76 (0.68)	3 (0.53)	79 (0.67)	110 (0.81)
胃痛	35 (1.97)	51 (0.45)	7 (1.24)	58 (0.49)	93 (0.69)
悪心	18 (1.01)	43 (0.38)	1 (0.18)	44 (0.37)	62 (0.46)
嘔吐	8 (0.45)	7 (0.06)	1 (0.18)	8 (0.07)	16 (0.12)
下痢・軟便	19 (1.07)	16 (0.14)	1 (0.18)	17 (0.14)	36 (0.27)
腹痛	7 (0.39)	27 (0.24)	－	27 (0.23)	34 (0.25)
食欲不振	4 (0.23)	25 (0.22)	－	25 (0.21)	29 (0.21)
胃重感	9 (0.51)	9 (0.08)	－	9 (0.08)	18 (0.13)
胃もたれ感	－	3 (0.03)	－	3 (0.03)	3 (0.02)
胃不調	－	5 (0.04)	－	5 (0.04)	5 (0.04)
便秘	10 (0.56)	8 (0.07)	－	8 (0.07)	18 (0.13)
胸やけ	8 (0.45)	12 (0.11)	－	12 (0.10)	20 (0.15)
胃腸症状	－	17 (0.15)	－	17 (0.14)	17 (0.13)
胃炎	－	16 (0.14)	2 (0.35)	18 (0.15)	18 (0.13)
口渴	1 (0.06)	6 (0.05)	－	6 (0.05)	7 (0.05)
腹部膨満感	3 (0.17)	3 (0.03)	－	3 (0.03)	6 (0.04)
胃潰瘍	－	7 (0.06)	－	7 (0.06)	7 (0.05)
胃潰瘍出血	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)	1 (0.01)
腹部不快感	1 (0.06)	4 (0.04)	－	4 (0.03)	5 (0.04)
ゲップ（おくび）	1 (0.06)	2 (0.02)	－	2 (0.02)	3 (0.02)
胃部膨満感	1 (0.06)	3 (0.03)	－	3 (0.03)	4 (0.03)
胃腸炎	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)	1 (0.01)
口内炎	9 (0.51)	14 (0.12)	1 (0.18)	15 (0.13)	24 (0.18)
潰瘍性口内炎	1 (0.06)	2 (0.02)	－	2 (0.02)	3 (0.02)
舌炎	－	5 (0.04)	－	5 (0.04)	5 (0.04)
口唇炎	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)	1 (0.01)
口唇腫脹	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)	1 (0.01)
心窩部痛（心窩部の疼痛）	－	－	2 (0.35)	2 (0.02)	2 (0.01)
胃腸障害	－	－	2 (0.35)	2 (0.02)	2 (0.01)
〔肝臓・胆管系障害〕：症例（％）	15 (0.85)	8 (0.07)	－	8 (0.07)	23 (0.17)
A L T 上昇	15 (0.85)	5 (0.04)	－	5 (0.04)	20 (0.15)
A S T 上昇	10 (0.56)	5 (0.04)	－	5 (0.04)	15 (0.11)
γ - G T P 上昇	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)	1 (0.01)
L A P 上昇	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)	1 (0.01)
急性肝炎	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)	1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（％）				
〔代謝・栄養障害〕：症例（％）	4 (0.23)	12 (0.11)	1 (0.18)	13 (0.11)	17 (0.13)
A 1 - P 上昇	4 (0.23)	7 (0.06)	-	7 (0.06)	11 (0.08)
L D H 上昇	-	3 (0.03)	1 (0.18)	4 (0.03)	4 (0.03)
血清カリウム値上昇	-	1 (0.01)	-	1 (0.01)	1 (0.01)
※低血糖	-	1 (0.01)	-	1 (0.01)	1 (0.01)
※低カリウム血症	-	1 (0.01)	-	1 (0.01)	1 (0.01)
〔心・血管障害〕：症例（％）	-	4 (0.04)	-	4 (0.03)	4 (0.03)
血圧上昇	-	4 (0.04)	-	4 (0.03)	4 (0.03)
〔呼吸器系障害〕：症例（％）	-	2 (0.02)	-	2 (0.02)	2 (0.01)
息苦しい	-	1 (0.01)	-	1 (0.01)	1 (0.01)
※咽頭灼熱感	-	1 (0.01)	-	1 (0.01)	1 (0.01)
〔血管（心臓外）障害〕：症例（％）	-	-	1 (0.18)	1 (0.01)	1 (0.01)
※静脈炎	-	-	1 (0.18)	1 (0.01)	1 (0.01)
〔赤血球障害〕：症例（％）	4 (0.23)	10 (0.09)	-	10 (0.08)	14 (0.10)
貧血	-	8 (0.07)	-	8 (0.07)	8 (0.06)
赤血球減少	3 (0.17)	1 (0.01)	-	1 (0.01)	4 (0.03)
ヘマトクリット減少	4 (0.23)	1 (0.01)	-	1 (0.01)	5 (0.04)
ヘモグロビン減少	3 (0.17)	2 (0.02)	-	2 (0.02)	5 (0.04)
〔白血球・網内系障害〕：症例（％）	4 (0.23)	3 (0.03)	-	3 (0.03)	7 (0.05)
白血球減少	2 (0.11)	2 (0.02)	-	2 (0.02)	4 (0.03)
好酸球増多	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.01)
※白血球増多	1 (0.06)	1 (0.01)	-	1 (0.01)	2 (0.01)
〔血小板・出血凝固障害〕：症例（％）	2 (0.11)	-	-	-	2 (0.01)
血小板増多	2 (0.11)	-	-	-	2 (0.01)
〔泌尿器系障害〕：症例（％）	9 (0.51)	15 (0.13)	1 (0.18)	16 (0.14)	25 (0.18)
腎機能異常	-	3 (0.03)	-	3 (0.03)	3 (0.02)
B U N 上昇	7 (0.39)	10 (0.09)	-	10 (0.08)	17 (0.13)
血中クレアチニン上昇	2 (0.11)	3 (0.03)	-	3 (0.03)	5 (0.04)
尿蛋白	-	1 (0.01)	1 (0.18)	2 (0.02)	2 (0.01)
尿潜血	-	2 (0.02)	-	2 (0.02)	2 (0.01)
尿沈渣	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.01)
頻尿	1 (0.06)	1 (0.01)	-	1 (0.01)	2 (0.01)
尿量減少	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.01)
〔一般的全身障害〕：症例（％）	26 (1.46)	32 (0.29)	3 (0.53)	35 (0.30)	61 (0.45)
顔面浮腫	13 (0.73)	11 (0.10)	-	11 (0.09)	24 (0.18)
四肢浮腫	8 (0.45)	4 (0.04)	-	4 (0.03)	12 (0.09)
浮腫	-	4 (0.04)	2 (0.35)	6 (0.05)	6 (0.04)
倦怠感	3 (0.17)	6 (0.05)	-	6 (0.05)	9 (0.07)
胸痛	-	1 (0.01)	-	1 (0.01)	1 (0.01)
※下肢痛	-	1 (0.01)	-	1 (0.01)	1 (0.01)
発熱	-	2 (0.02)	1 (0.18)	3 (0.03)	3 (0.02)
のぼせ感	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.01)
顔のほてり	-	2 (0.02)	-	2 (0.02)	2 (0.01)
体温低下	-	1 (0.01)	-	1 (0.01)	1 (0.01)
手先、口唇のピリピリ感	1 (0.06)	-	-	-	1 (0.01)
不明	-	1 (0.01)	-	1 (0.01)	1 (0.01)

注1) ※印は「使用上の注意」に記載のない副作用である。

注2) 尿潜血の2件については、同一症例で2回発現したものである。

(2000年6月エーザイ集計)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

市販後の使用成績調査と特別調査を合計して患者背景別副作用発現頻度を求めた。

患者背景要因		症 例 数	副作用 発 現 症例数	副作用 発 現 件 数	副作用 発 現 症例率	
性 別	男	4,116	109	134	2.65	
	女	7,664	353	433	4.61	
	記載なし	9	0	0	0.00	
年 齢	14歳以下	13	0	0	0.00	
	15歳～64歳	6,993	275	333	3.93	
	65歳以上	4,781	187	234	3.91	
	記載なし	2	0	0	0.00	
アレルギー素因	なし	11,410	435	534	3.81	
	あり	282	23	29	8.16	
	蕁麻疹	60	7	9	11.67	
	喘 息	35	1	2	2.86	
	薬 物	143	14	17	9.79	
	その他	45	3	3	6.67	
	記載なし	12	0	0	0.00	
使用理由 (重複あり)	関節リウマチ	1,915	120	167	6.27	
	変形性関節症	4,050	152	172	3.75	
	腰痛症	4,582	153	184	3.34	
	肩関節周囲炎	739	26	33	3.52	
	頸肩腕症候群	597	19	21	3.18	
	その他	114	3	3	2.63	
	記載なし	1	0	0	0.00	
	関 節 リ ウ マ チ	Stage	I（初期）	345	20	26
II（中等期）			665	36	53	5.41
III（重症期）			570	37	47	6.49
IV（末期）			312	26	40	8.33
詳細不明			3	0	0	0.00
記載なし			12	1	1	8.33
Class		I	411	21	30	5.11
		II	1,139	78	105	6.85
		III	303	18	27	5.94
		IV	39	2	4	5.13
		詳細不明	2	0	0	0.00
		記載なし	13	1	1	7.69
罹病期間		1年未満	295	16	20	5.42
		1年～2年未満	195	9	15	4.62
		2年～5年未満	413	28	38	6.78
		5年～10年未満	368	21	29	5.71
	10年～20年未満	379	23	33	6.07	
	20年以上	134	16	25	11.94	
	詳細不明	103	6	6	5.83	
	記載なし	20	1	1	5.00	
小 計		1,907	120	167	6.29	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景要因			症 例 数	副作用 発 現 症例数	副作用 発 現 件 数	副作用 発 現 症例率
関節リウマチ以外	投与前重症度	軽 症	2,642	87	103	3.29
		中等症	6,537	229	267	3.50
		重 症	664	26	30	3.92
		詳細不明	1	0	0	0.00
		記載なし	37	0	0	0.00
	罹病期間	1 カ月未満	1,907	68	82	3.57
		1 カ月～3 カ月未満	1,813	45	51	2.48
		3 カ月～6 カ月未満	1,060	42	51	3.96
		6 カ月～1 年未満	820	25	31	3.05
		1 年～2 年未満	872	30	34	3.44
		2 年以上	2,017	83	94	4.12
		詳細不明	1,325	46	51	3.47
		記載なし	67	3	6	4.48
	小 計	9,881	342	400	3.46	
合 併 症	な し	8,712	298	360	3.42	
	あ り	3,033	163	206	5.37	
	糖尿病	239	8	8	3.35	
	脂質代謝障害	122	6	8	4.92	
	高血圧	862	42	45	4.87	
	心疾患	212	12	14	5.66	
	脳血管疾患	160	9	14	5.63	
	動脈硬化症	35	2	5	5.71	
	消化器系疾患	361	25	37	6.93	
	脊柱疾患	260	19	23	7.31	
	骨粗鬆症	399	21	28	5.26	
	血液疾患	84	4	10	4.76	
	精神神経疾患	144	5	6	3.47	
	肝疾患	138	9	13	6.52	
	腎疾患	62	2	3	3.23	
	その他	794	49	65	6.17	
	詳細不明	7	0	0	0.00	
	記載なし	8	0	0	0.00	
	記載なし	44	1	1	2.27	
一日投与量（最大）	200mg/日以下	763	27	33	3.54	
	400mg/日以下	11,023	435	534	3.95	
	400mg/日超	2	0	0	0.00	
	詳細不明	1	0	0	0.00	
剤 形	インフリーカプセル 100mg	11,225	438	538	3.90	
	インフリーSカプセル200mg	564	24	29	4.26	
使用期間（累積）	15 日以下	11,784	248	306	2.10	
	30 日以下	9,682	78	88	0.81	
	60 日以下	6,854	52	67	0.76	
	90 日以下	3,535	21	27	0.59	
	180 日以下	2,176	24	29	1.10	
	365 日以下	778	14	20	1.80	
	730 日以下	199	2	2	1.01	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

患者背景要因		症 例 数	副作用 発 現 症例数	副作用 発 現 件 数	副作用 発 現 症例率
総投与量（累積）	6g以下	11,784	257	313	2.18
	12g以下	9,503	74	84	0.78
	24g以下	6,530	53	70	0.81
	36g以下	3,263	18	20	0.55
	48g以下	1,988	16	22	0.80
	60g以下	1,278	2	2	0.16
	60g超	900	17	22	1.89
併用薬剤	なし	2,741	80	97	2.92
	あり	9,034	382	470	4.23
	中枢神経用薬	1,189	49	63	4.12
	末梢神経用薬	2,475	85	99	3.43
	循環器官用薬	644	23	29	3.57
	消化器官用薬	4,447	244	303	5.49
	ホルモン剤	868	51	69	5.88
	外皮用剤	1,182	49	56	4.15
	ビタミン剤	1,672	66	82	3.95
	酵素製剤	398	21	23	5.28
	抗リウマチ剤	957	68	92	7.11
	その他	1,307	67	91	5.13
	詳細不明	12	1	1	8.33
	記載なし	4	0	0	0.00
記載なし	14	0	0	0.00	
併用療法	なし	7,008	280	346	4.00
	あり	4,735	182	221	3.84
	運動	1,388	64	82	4.61
	温熱	2,192	83	101	3.79
	装具（コルセット）	736	33	41	4.48
	低周波	753	24	25	3.19
	牽引	907	30	37	3.31
	神経ブロック	109	2	2	1.83
	硬膜外ブロック	83	4	5	4.82
	関節内注入	465	21	23	4.52
	穿刺	92	3	3	3.26
	外用剤	143	2	2	1.40
	その他	306	7	11	2.29
	記載なし	5	0	0	0.00
記載なし	46	0	0	0.00	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

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 薬剤投与時の注意

本剤は空腹時投与で吸収が低下するので、必ず通常食摂取後又はミルク等とともに服用させること。

14.2 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

14.1 「VII.-1.-(4) 食事・併用薬の影響」の項参照

14.2 PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」(平成8年3月27日 日薬連発第240号)に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験（マウス）で、本剤の活性代謝物であるインドメタシンとレンチナンとの併用により、消化管潰瘍、消化管穿孔があらわれたとの報告がある。

Ⅸ. 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

中枢神経系に及ぼす影響⁴⁶⁾

実験項目	動物	投与経路	用量	結果
一般症状	マウス	経口	30、100、300mg/kg	影響なし
ベントバルビタール睡眠	マウス	経口	30、100、300、1000mg/kg	影響なし
抗電撃痙攣作用	マウス	経口	30、100、300、1000mg/kg	作用なし
抗メトランゾール作用	マウス	経口	30、100、300、1000mg/kg	作用なし
条件回避反応	ラット	経口	30、100、300mg/kg	影響なし
脊髄反射	ラット	静注	1、10mg/kg	影響なし
脳波、呼吸、血圧、心電図	ウサギ	静注	0.1、1、10mg/kg	影響なし

循環器系に及ぼす影響⁴⁶⁾

実験項目	動物	投与経路	用量	結果
血圧、心拍数	無麻酔犬	経口	100mg/kg	本薬投与後に有意ではないが、血圧、心拍数が僅かに低下した。
尿量、尿中Na ⁺ 、K ⁺ 排泄	ラット	経口	30、90mg/kg	影響なし
心房自発拍動	モルモット 摘出心房	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/L	影響なし

消化器系に及ぼす影響⁴⁶⁾

実験項目	動物	投与経路	用量	結果
胃腸管運動	ラット	十二指腸内投与 静注	100、200mg/kg 30mg/kg	影響なし 影響なし
胃液分泌	幽門結紮ラット	十二指腸内投与	100、300mg/kg	影響なし
膵液及び胆汁分泌	麻酔ラット	十二指腸内投与	20、200mg/kg	影響なし

平滑筋に及ぼす影響⁴⁶⁾

実験項目	動物	投与経路	用量	結果
妊娠子宮平滑筋の自発運動	妊娠雌ラット	十二指腸内投与	200mg/kg	影響なし
空腸アセチルコリン収縮	ラット摘出空腸	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/L	影響なし
空腸塩化バリウム収縮	ラット摘出空腸	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/L	影響なし
回腸ヒスタミン収縮	モルモット摘出回腸	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/L	影響なし
前胃セロトニン収縮	ラット摘出前胃	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/L	影響なし
輸精管ノルアドレナリン収縮	ラット摘出輸精管	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/L	影響なし

その他の作用^{46)、47)}

実験項目	動物	投与経路	用量	結果
脂質代謝	ラット	経口	10、50、250mg/kg	影響なし
血糖、耐糖能	ラット	経口	10、50、250mg/kg	影響なし
骨格筋神経－筋伝達	ラット摘出横隔神経－ 横隔膜標本	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/L	影響なし
血液凝固系（外因系凝固能、 内因系凝固能、ヘマトクリット、 Al-P、AST、ALT）	ラット	経口	10、100mg/kg	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

インドメタシン フェルネシルの安全性試験で認められた諸変化はいずれもインドメタシンの安全性試験においてみられるものであり、質的には差はなかった。また、インドメタシン フェルネシルの毒性はインドメタシンに比較して弱かった。

(1) 単回投与毒性試験

投与経路		急性毒性 LD ₅₀ (mg/kg) ⁴⁸⁾			
		経口	皮下	筋肉内	腹腔内
動物種・性	雄	> 8000	> 8000	> 4000	> 8000
	雌	6800	> 8000	> 4000	4000
マウス	雄	1680	3174~4000	> 2000	> 4000
	雌	2000	2400	2000	3800
ラット	雄	> 3000			
	雌	> 3000			
イヌ	雄				
	雌				

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットに本薬 10、30、100mg/kg/日を 13 週間経口投与したところ、10mg/kg から少数例で腺胃部の浮腫、糜爛、腎乳頭の水腫などが認められた。30mg/kg 以上では消化管の潰瘍形成と貧血傾向などの二次的変化がみられ、100mg/kg では消化管障害による死亡例がみられた⁴⁹⁾。

一方、イヌに本薬 10、100、1000mg/kg/日を 5 週間経口投与したところ、100mg/kg 以上で消化管障害と貧血傾向などの二次的変化がみられ、無影響量は 10mg/kg であった⁵⁰⁾。

慢性毒性

ラットに本薬 1、5、25mg/kg/日を 12 カ月間経口投与したところ、25mg/kg で消化管の潰瘍形成とその二次的変化がみられたが、死亡例はなく、無影響量は 1mg/kg であった。

一方、イヌに本薬 1、10、100mg/kg/日を 12 カ月間経口投与したところ 100mg/kg で消化管障害を伴った死亡例がみられ、無影響量は 10mg/kg であった⁵¹⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

マウスに 18 カ月間、ラットに 24 カ月間インドメタシン フェルネシルを餌に混合して摂取させたが、腫瘍の発生頻度などの増加はなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットに本薬 1、3、10、30、100mg/kg/日を経口投与したところ、100mg/kg でも雄ラットの生殖能に影響は認められなかった。雌では 10mg/kg 以上で着床率及び着床数の減少がみられたが、3mg/kg では影響はなかった。胎児発生では 30mg/kg 以上で死亡吸収胚の発現頻度の増加がみられたが、10mg/kg では影響は認められなかった⁵²⁾。

2) 器官形成期投与試験

雌ラットに本薬 10、25、50、100、400mg/kg/日を妊娠 7 日から 17 日まで経口投与したところ、胎児については 400mg/kg でも催奇形性はなく、新生児については自然分娩群の最高用量の 50mg/kg でも影響は認められなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

また、本薬 5、50、500mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで経口投与した雌ウサギにおける無影響量は、母動物の生殖能では 500mg/kg、胎児発生では 50mg/kg であった^{53), 54)}。

3) 周産期及び授乳期投与試験

雌ラットに妊娠 17 日目から離乳期まで本薬 1、5、10、25mg/kg/日を経口投与したところ、5mg/kg 以上で消化管障害、分娩時の死亡率の増加、25mg/kg で母動物の死亡例がみられ、母動物及び新生児に関する無影響量は 1mg/kg であった⁵⁵⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモットを用いたインドメタシン フェルネシルの抗原性試験では、フロイント完全アジュバントを用いて投与した時にインドメタシンと同程度の微弱な感作抗原性が認められたが、惹起抗原性はなかった⁵⁶⁾。

2) 変異原性試験

「微生物を用いた復帰変異性試験」及び「哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験」によるインドメタシン フェルネシルの変異原性試験では、変異誘起性及び染色体誘起性は陰性であった。

3) 動脈管収縮作用

妊娠末期のラットに本薬 5、50、500mg/kg を投与したラット胎児の動脈管収縮作用に関する試験では 500mg/kg で軽度の収縮がみられたが、50mg/kg では変化は認められなかった。

4) 消化管潰瘍惹起試験

正常ラットに単回経口投与した結果、インドメタシンは 20mg/kg で全例に胃潰瘍発生を認めたのに対し、本薬はその 5 倍モルに相当する投与量でも潰瘍の発生は認められなかった⁵⁷⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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 ファルネシル 劇薬

2. 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

20. 取扱い上の注意

〈硬カプセル〉

20.1 アルミ袋包装開封後は、湿気を避けて保存すること。光によって変色することがあるため、PTPは着色フィルムを使用している。

〈軟カプセル〉

20.2 アルミ袋包装開封後は、高温・湿気を避けて保存すること。カプセル皮膜の軟化及びPTPへのはりつきが起こることがある。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：酸性非ステロイド系抗炎症鎮痛薬

一般名	商品名
インドメタシン	インテバン
アセメタシン	ランツジールコーワ
プログルメタシンマレイン酸塩	ミリダシン
ジクロフェナクナトリウム	ボルタレン
ロキソプロフェンナトリウム水和物	ロキソニン

7. 国際誕生年月日

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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

[製造販売承認年月日]

インフリーカプセル 100mg：1991年 3月 29日

インフリーSカプセル 200mg：1994年 5月 16日

[承認番号]

インフリーカプセル 100mg：20300AMZ00250000

インフリーSカプセル 200mg：20600AMZ00985000

[薬価基準収載年月日]

インフリーカプセル 100mg：1991年 5月 24日

インフリーSカプセル 200mg：1994年 12月 9日

[販売開始年月日]

インフリーカプセル 100mg：1991年 5月 24日

インフリーSカプセル 200mg：1994年 12月 13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

再審査結果通知年月日：2001年 12月 10日

再審査結果の内容：効能又は効果、用法及び用量の変更なし

11. 再審査期間

6年間（1991年 3月 29日～1997年 3月 28日：終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	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(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
インフリーカプセル 100mg	1145005M1020	1145005M1020	100782401	611140828
インフリーSカプセル 200mg	1145005M2026	1145005M2026	100783101	610406402

14. 保険給付上の注意

設定されていない

Ⅺ. 文献

1. 引用文献

- | | 文献請求番号 |
|--|------------|
| 1) 池内 宏ら：臨牀と研究, 1989 ; 66 (7) : 2360-2370 | INF - 0035 |
| 2) 広畑和志ら：薬理と治療, 1989 ; 17 (4) : 1623-1642 | INF - 0032 |
| 3) 山本 真ら：薬理と治療, 1989 ; 17 (4) : 1643-1651 | INF - 0033 |
| 4) 塩川優一ら：診療と新薬, 1989 ; 26 (4) : 546-564 | INF - 0034 |
| 5) 山本 真ら：薬理と治療, 1989 ; 17 (4) : 1653-1671 | INF - 0037 |
| 6) 小野村敏信ら：薬理と治療, 1989 ; 17 (5) : 2261-2276 | INF - 0022 |
| 7) 塩川優一ら：診療と新薬, 1989 ; 26 (4) : 565-596 | INF - 0019 |
| 8) 山本 真ら：薬理と治療, 1989 ; 17 (5) : 2277-2301 | INF - 0021 |
| 9) 小野村敏信ら：薬理と治療, 1989 ; 17 (6) : 2909-2935 | INF - 0023 |
| 10) 高岸直人ら：薬理と治療, 1989 ; 17 (7) : 3207-3234 | INF - 0024 |
| 11) 延永 正ら：診療と新薬, 1993 ; 30 (7) : 1309-1331 | INF - 0143 |
| 12) 室田景久ら：薬理と治療, 1993 ; 21 (8) : 2739-2758 | INF - 0144 |
| 13) 塩川優一ら：薬理と治療, 1989 ; 17 (7) : 3245-3266 | INF - 0020 |
| 14) Kumakura S. et al. : Agents Actions, 1990 ; 29 (3-4) : 286-291 | INF - 0010 |
| 15) 三島万年ら：薬物動態, 1991 ; 6 (4) : 615-626 | INF - 0074 |
| 16) Kobayashi S. et al. : Drug Exp. Clin. Res., 1984 ; 10 (12) : 845-851 | INF - 0009 |
| 17) Mishima M. et al. : Xenobiotica, 1990 ; 20 (2) : 135-146 | INF - 0018 |
| 18) 三島万年ら：薬物動態, 1989 ; 4 (4) : 419-433 | INF - 0017 |
| 19) 三島万年ら：薬物動態, 1989 ; 4 (4) : 447-457 | INF - 0026 |
| 20) Mishima M. et al. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 1991 ; 72 (2) : 183-190 | INF - 0071 |
| 21) 小林精一ら：応用薬理, 1988 ; 36 (1) : 91-98 | INF - 0014 |
| 22) 尾崎 覚ら：応用薬理, 1989 ; 37 (5) : 439-446 | INF - 0012 |
| 23) 小川 正ら：臨牀と研究, 1989 ; 66 (9) : 3023-3026 | INF - 0028 |
| 24) 三島万年ら：薬物動態, 1989 ; 4 (4) : 435-445 | INF - 0025 |
| 25) 戸塚大輔ら：臨牀透析, 1995 ; 11 (5) : 702-709 | INF - 0306 |
| 26) 水島 裕：臨牀と研究, 1983 ; 60 (7) : 2154-2157 | INF - 0042 |
| 27) 鶴見介登：岐阜大学医学部紀要, 1986 ; 34 : 927-938 | INF - 0043 |
| 28) 中野幾太ら：総合臨床, 1986 ; 35 (10) : 2677-2680 | INF - 0045 |
| 29) Clive, D. M. et al. : N. Engl. J. Med., 1984 ; 310 (9) : 563-572 | INF - 0046 |
| 30) 田部井薫ら：内科MOOK, 1985 ; (27) : 12-22 | INF - 0047 |
| 31) 黒木昌寿ら：内科, 1987 ; 59 (6) : 1157-1161 | INF - 0048 |
| 32) Dzau V. J. et al. : New Engl. J. Med., 1984 ; 310 (6) : 347-352 | INF - 0049 |
| 33) Ylitalo P. et al. : Prostaglandins Med., 1978 ; 1 : 479-488 | INF - 0050 |
| 34) Guerra M. : JAMA, 1967 ; 200 (6) : 552-553 | INF - 0051 |
| 35) Matthews J. I. et al. : Ann. Intern. Med., 1974 ; 80 : 771 | INF - 0052 |
| 36) Johnson N. M. et al. : Br. Med. J., 1977 ; 2 : 1291 | INF - 0105 |
| 37) 末次 勸：呼吸, 1987 ; 6 (1) : 63-66 | INF - 0271 |
| 38) 佐賀 務：現代医療, 1989 ; 21 (1) : 229-233 | INF - 0053 |
| 39) Weinberg M. S. et al. : Nephron, 1985 ; 40 : 216-218 | INF - 0156 |
| 40) Favre L. et al. : Ann. Intern. Med., 1982 ; 96 (3) : 317-320 | INF - 0070 |
| 41) 日本医事新報, 1979 ; (2871) : 111-113 | INF - 0039 |
| 42) Wirth W. et al. : Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol., 1976 ; 4 : 401-406 | INF - 0185 |
| 43) ter Borg E. J. et al. : Neth. J. Med., 1987 ; 30 : 181-186 | INF - 0054 |

XI. 文献

- 44) Gould S. R. et al. : Prostaglandins Med., 1981 ; 6 : 165-182 INF-0186
- 45) データベース調査結果の概要 (NDBを用いた非ステロイド性抗炎症薬による心血管系イベント発現のリスク評価) : <https://www.pmda.go.jp/files/000270714.pdf>
- 46) 加藤義則ら : 応用薬理, 1989 ; 37 (6) : 495-508 INF-0027
- 47) 原久仁子ら : 日本薬理学雑誌, 1988 ; 92 (6) : 365-373 INF-0013
- 48) 小倉一晃ら : 薬理と治療, 1989 ; 17 (1) : 9-19 INF-0001
- 49) 宮川英一ら : 薬理と治療, 1989 ; 17 (1) : 21-47 INF-0002
- 50) 井田 聡ら : 薬理と治療, 1989 ; 17 (4) : 1433-1479 INF-0003
- 51) Spicer E. J. F. et al. : 薬理と治療, 1989 ; 17 (4) : 1481-1519 INF-0004
- 52) 後藤公孝ら : 薬理と治療, 1989 ; 17 (1) : 49-61 INF-0005
- 53) 近藤専治ら : 薬理と治療, 1989 ; 17 (1) : 63-85 INF-0006
- 54) 見上 孝 : 薬理と治療, 1989 ; 17 (1) : 87-96 INF-0007
- 55) 岡田文弘ら : 薬理と治療, 1989 ; 17 (1) : 97-116 INF-0008
- 56) 勝谷成男ら : 薬理と治療, 1989 ; 17 (5) : 2071-2075 INF-0011
- 57) 村上 学ら : 応用薬理, 1988 ; 36 (6) : 433-438 INF-0015

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

2016年11月現在、フィリピン、インドネシアで販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

