

医薬品インタビューフォーム

経皮鎮痛消炎剤

インサイド®パップ70mg**INSIDE PAP 70mg**

(インドメタシン貼付剤)

剤形	貼付剤
規格・含量	1枚（膏体14g）中にインドメタシン70mg（0.5%）含有
一般名	和名 : インドメタシン 洋名 : Indometacin
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 : 1989年10月06日 薬価基準収載年月日 : 2008年06月20日 発売年月日 : 1989年12月01日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 久光製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

®：登録商標

本IFは2021年02月改訂のインサイド®パップ70mg添付文書の記載に基づき改訂した。

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	8
I-1 開発の経緯	1	V-1 効能・効果	8
I-2 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較	1	V-2 用法・用量	8
I-3 主な海外での発売状況	1	V-3 臨床適用	8
		V-4 その他の薬理作用	8
		V-5 治療的特長	8
II. 名称に関する項目	2	VI. 使用上の注意に関する項目	9
II-1 商品名	2	VI-1 警告とその理由	9
(1)和名	2	VI-2 一般的注意とその理由及び処置方法	9
(2)洋名	2	VI-3 禁忌とその理由	9
(3)命名法	2	VI-4 慎重投与とその理由	9
II-2 一般名	2	VI-5 副作用	9
(1)和名(命名法)	2	(1)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	10
(2)洋名(命名法)	2	(2)背景別副作用出現率	10
II-3 構造式又は示性式	2	(3)副作用発生原因及び処置方法	10
II-4 分子式及び分子量	2	(4)日本で見られていない外国での副作用報告及びその出典	10
II-5 化学名(命名法)	2	VI-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	10
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	VI-7 高齢者への使用に関する注意	10
II-7 CAS登録番号	2	VI-8 妊娠又は妊婦への使用に関する注意	10
III. 原薬の性状に関する項目	3	VI-9 授乳婦への使用に関する注意	10
III-1 有効成分の規制区分	3	VI-10 未熟児、新生児、乳児、幼児、小児への使用に関する注意	11
III-2 起源	3	VI-11 相互作用	11
III-3 物理化学的性状		(1)併用時の注意	11
(1)外観、性状	3	(2)食物、嗜好品等による影響	11
(2)溶解性	3	VI-12 臨床検査への影響	11
(3)吸湿性	3	VI-13 適用上の注意	11
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI-14 薬剤交付時の注意事項	11
(5)酸塩基解離定数	3	VI-15 過量投与時	11
(6)分配係数	3	VI-16 その他	11
(7)その他の主な示性値	3	VII. 薬効薬理に関する項目	12
III-4 原薬の安定性	3	VII-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
III-5 原薬の確認試験	4	VII-2 薬理作用	12
III-6 原薬の純度試験	4	(1)作用部位・作用機序	12
III-7 構造上関連のある化合物または化合物群	4	(2)効力を裏付ける試験成績	12
IV. 製剤に関する項目(外用剤として)	5	VII-3 薬理学的特長	12
IV-1 剤形	5	VIII. 体内薬物動態に関する項目	13
(1)投与経路	5	VIII-1 血中濃度の推移、測定法	13
(2)剤形の区別、規格及び性状	5	(1)治療上有効な血中濃度	13
(3)製剤の物性	5	(2)最高血中濃度到達時間	13
(4)識別コード	5	(3)通常用量での血中濃度	13
IV-2 製剤上の特徴	5	(4)中毒症状を発現する血中濃度	13
IV-3 製剤の組成	5	VIII-2 薬物速度論的パラメータ	14
(1)原薬の含量	5	(1)吸収速度定数	14
(2)保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等	5	(2)消失速度定数	14
IV-4 製剤の安定性	6	(3)分布容積	14
IV-5 混入する可能性のある夾雑物がある製剤についてはその名称、性状等について	6	(4)血漿蛋白結合率	14
IV-6 溶出試験	6	(5)クリアランス	14
IV-7 製剤中の原薬確認試験法	6	(6)バイオアベイラビリティ	14
IV-8 製剤中の原薬定量法	6		
IV-9 容器の材質	6		
IV-10 刺激性	6		

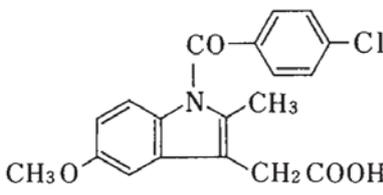
VIII-3	作用発現時間	14
VIII-4	作用持続時間	14
VIII-5	吸収	14
VIII-6	分布	14
	(1)血液－脳関門通過性	14
	(2)血液－胎盤関門通過性	14
	(3)母乳中への移行性及び乳児への影響	14
	(4)髄液への移行性	14
	(5)その他の組織への移行性	14
VIII-7	代謝	15
	(1)代謝部位及び代謝経路	15
	(2)初回通過効果の有無及びその割合	15
	(3)代謝物の活性の有無	15
	(4)活性代謝物の速度論的パラメータ	15
VIII-8	排泄	15
	(1)排泄部位	15
	(2)排泄率	15
	(3)排泄速度	15
VIII-9	透析等による除去率	15
	(1)腹膜透析	15
	(2)血液透析	15
	(3)直接血液灌流	15
IX.	非臨床試験に関する項目	16
IX-1	一般薬理	16
IX-2	毒性	16
	(1)急性毒性試験	16
	(2)亜急性毒性試験	16
	(3)慢性毒性試験	16
	(4)生殖発生毒性試験	16
	(5)その他の特殊毒性	16
IX-3	動物での体内動態	17
	(1)吸収	17
	(2)分布	18
	(3)代謝	18
	(4)排泄	18
	(5)その他	18
X.	取扱い上の注意等に関する項目	19
X-1	有効期間又は使用期限	19
	(1)有効期間	19
X-2	貯法・保存条件	19
X-3	薬剤取扱い上の注意点	19
X-4	包装	19
X-5	同一成分・同効薬	19
X-6	製造・輸入承認年月日、承認番号	19
X-7	薬価基準収載年月日	19
X-8	再審査期間の期間	19
X-9	長期投与の可否	19
X-10	厚生省薬価基準収載医薬品コード	19
XI.	文献	20
XI-1	引用文献	20
XI-2	その他の参考文献	20
XI-3	文献請求先	20
XII.	末尾	21

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯	インサイドパップはエスエス製薬※（帝國、テイカ）がD.D.S. (Drug Delivery System) の概念により炎症性疼痛性疾患の局所に適用する経皮吸収型外用剤として開発したインドメタシンの貼付剤である。
I-2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較	インサイドパップは炎症組織内にインドメタシンを直接的かつ持続的に送達することにより、すぐれた鎮痛消炎作用が期待できるとともに、全身的な副作用の軽減が可能と考えられる。 ラット、モルモットにおいて1%インドメタシン軟膏と同等、副腎エキスを配合軟膏に比し有意に優れた鎮痛・抗炎症作用を示し、臨床においても1%インドメタシン軟膏と同等以上の成績が得られている。
I-3. 主な外国での発売状況	外国では発売されていない。

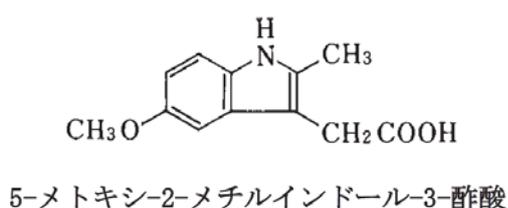
※久光製薬（株）は平成17年04月01日のエスエス製薬（株）医療用医薬品事業統合により、本剤を継承致しました。

Ⅱ. 名称に関する項目

Ⅱ-1. 商品名	
(1) 和名	インサイド [®] パップ 70mg
(2) 洋名	INSIDE [®] PAP 70 mg
(3) 名称の由来	インサイドパップはインドメタシンの経皮吸収型貼付剤であり「外側より内側（インサイド）へインドメタシンを浸透させる」という意味を込め命名した。
Ⅱ-2. 一般名	
(1) 和名	インドメタシン
(2) 洋名	Indometacin
(3) 命名法	INN, JAN
Ⅱ-3. 構造式又は示性式	
	
Ⅱ-4. 分子式及び分子量	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄ : 357.79
Ⅱ-5. 化学名（命名法）	[1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl]acetic acid
Ⅱ-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験名：IM-P
Ⅱ-7. CAS登録番号	インドメタシンとして 53-86-1

Ⅲ. 原薬の性状に関する項目

Ⅲ-1. 原薬の規制区分	劇薬
Ⅲ-2 起源	メルク社のShen及びWinterらにより350種のインドール誘導体から、最も効力が強く、低毒性であるとして選ばれた非ステロイド系抗炎症薬で、わが国では昭和41年に製造が認められている ¹⁾ 。
Ⅲ-3. 物理化学的性質	
(1) 外観、性状	白色～淡黄色の微細な結晶性の粉末で、においはなく、光によって着色する。
(2) 溶解性	メタノール、エタノール（95）又はジエチルエーテルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。 水酸化ナトリウム試液に溶ける。
(3) 吸湿性	該当資料なし
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	融点：155～162℃
(5) 酸塩基解離定数	pKa：4.2 ²⁾
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	本品2mgをメタノール100mLに溶かした液につき日局吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長318～321nmに吸収の極大を示す。
Ⅲ-4. 原薬の安定性	インドメタシンとしての安定性試験は実施していない。 インドメタシンは直射日光下10時間、曇天下40時間で黄褐色に変色する ¹⁾ 。 インドメタシンの分解物として5-メトキシ-2-メチルインドール-3-酢酸、p-クロル安息香酸があげられる ²⁾ 。



III-5. 原薬の確認試験¹⁾

- (1) 本品のメタノール溶液 (1→200) 1mL に過塩素酸ヒドロキシルアミン・無水エタノール試液 4mL 及び N・N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド・無水エタノール試液 1mL を加え、よく振り混ぜた後、微温湯に 20 分間放置する。冷後、過塩素酸第二鉄・無水エタノール試液 1mL を加えて振り混ぜるとき、液は紫色を呈する。
- (2) 本品のメタノール溶液 (1→1000) 5mL に p-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液 2mL を静かに加えて穏やかに振り混ぜるとき、液の下層は赤色を呈し、更に振り混ぜ混和するとき、液の色は帯青緑色に変わる。
- (3) 本品 2mg をメタノール 100mL に溶かした液につき日局吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 318~321nm に吸収の極大を示す。
- (4) 本品につき、日局炎色反応試験 (2) を行うとき、緑色を呈する。

III-6. 原薬の純度試験¹⁾

- (1) 溶 状 : 本品 0.5g をメタノール 30mL に溶かすとき、液は黄色澄明である。
- (2) 酸 : 本品 1.0g に水 50mL を加え、5 分間振り混ぜろ過し、ろ液に 0.1N 水酸化ナトリウム液 0.20mL 及びフェノールフタレイン試液 1 滴を加えるとき、液の色は赤色である。
- (3) 重金属 : 本品 1.0g をとり、第 2 法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液 2.0mL を加える (20ppm 以下)。
- (4) ヒ 素 : 本品 1.0g をとり、第 3 法により検液を調整し、装置 B を用いる方法により試験を行う (2ppm 以下)。
- (5) 類縁物質 : 本品 0.10g をメタノール 10mL に溶かし、試料溶液とする。
この液 1mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 50mL とする。この液 5mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 20mL とし、標準溶液とする。
これらの液につき、薄層クロマトグラフィー法により試験を行う。
試料溶液及び標準溶液 25 μ r ずつを、薄層クロマトグラフィー用シリカゲル (蛍光剤入り) を用いて調製した薄層板にスポットする。次に無水エーテル・氷酢酸混液 (100 : 3) を展開溶媒として約 10cm 展開した後、薄層板を風乾する。
これに紫外線 (主波長 254nm) を照射するとき、試料溶液から得た主スポット以外のスポットは、標準液から得たスポットより濃くない。

III-7. 構造上関連のある化合物または化合物群

アセメタシン

IV. 製剤に関する項目（外用剤として）

IV-1. 剤形	
(1) 投与経路	経皮投与
(2) 剤形の区別、規格及び性状	貼付剤 組成 : 1枚(膏体14g)中にインドメタシン70mg(0.5%)を含有する貼付剤である。 性状 : 白色～淡黄色の膏体を不織布に展延・成型した貼付剤で、わずかに芳香を有し、膏体の表面は透明なプラスチックフィルムで覆われている。
(3) 製剤の物性	膏体の粘着力(コロガリタック試験) インサイドパップのライナーを除き、傾斜角30°の斜面上に粘着面上に向けて置き斜面の上部、下部を適当な紙で覆い、中央に5cmの粘着面を残す。 斜面の上端より直径7.9mm、重さ2.0gのスチールボール(No.4)をころがすとき、スチールボールは粘着面で停止する ³⁾ 。
(4) 識別コード	HP391P(アルミ袋に記載)
IV-2. 製剤上の特徴	インサイドパップは、インドメタシンを配合した経皮吸収型鎮痛消炎剤(貼付剤)であり、他の外用剤にみられる投与量のバラツキ、塗布時のわずらわしさ等の問題を解決し、インドメタシンを定量的かつ持続的に投与することが可能である。 また、伸縮性、粘着力に優れ、関節上の屈伸部位においても貼付可能である。
IV-3. 製剤の組成	
(1) 原薬の含量	1枚(膏体14g)中にインドメタシン70mg(0.5%)を含有
(2) 保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、溶解補助剤、基剤等	アジピン酸ジイソプロピル、エデト酸ナトリウム水和物、ℓ-メントール、カオリン、カルメロースナトリウム、酸化チタン、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、酒石酸、ゼラチン、D-ソルビトール液、尿素、濃グリセリン、ヒマシ油、ポリアクリル酸部分中和物、ポリソルベート80、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール400、メタリン酸ナトリウム

IV-4. 製剤の安定性

室温における長期保存試験および加温、加湿（40℃、相対湿度75%）、紫外線照射の苛酷試験を行なった³⁾。

① 包装形態で室温にて33カ月間保存した結果、33カ月まで性状、含量に変化は認められず、30カ月で粘着力の低下が認められた。

室温長期保存

保存期間		試験開始時	6 カ月	12 カ月	18 カ月	24 カ月	30 カ月	33 カ月
性状	色	白色～淡黄色の膏体	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	におい	わずかに芳香を有する	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
粘着力		N0.4のスチールボールが粘着面で停止	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	粘着力低下	粘着力低下
成分含量 (対表示%)		102.1	102.6	102.3	100.4	100.1	98.1	97.7

粘着力：コロガリタック試験

② 加温、加湿条件下で包装形態6カ月、裸体2カ月保存した結果、包装形態では性状、粘着力に変化は認められず、6カ月で含量の低下が認められた。裸体保存では1週で芳香の消失、2カ月で含量の低下が認められた。

③ 紫外線照射では粘着力、含量に変化は認められなかったが、性状において3時間後に膏体が濃黄色に変色した。

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物がある製剤はその名称、性状等について

インドメタシンの分解物としては5-メトキシ-2-メチルインドール-3-酢酸、p-クロロ安息香酸があげられる²⁾。

IV-6. 溶出試験

インサイドパップのインドメタシン放出性を2チャンバー拡散セルにおける硝酸セルロースメンブランフィルターの透過性により検討した。各時間における透過量を以下に示す⁴⁾。

時間 (hr)	3	6	9
透過量 (µg)	7.87	88.64	125.00

インサイドパップ2.27cm²：インドメタシン1.135mg

IV-7. 製剤中の原薬確認試験

p-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液による呈色反応
膏体より得た試料溶液にp-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液を静かに加え、ゆるく振り混ぜるとき、液の下層は赤色を呈し、更に振り混ぜ混和するとき、液の色は帯青緑色に変わる³⁾。

IV-8. 製剤中の原薬定量法

吸光度測定法³⁾
膏体より得た試料溶液及びインドメタシン標準液を用い、吸光度測定法により定量を行う。
波長：320nm

IV-9. 容器の材質

アルミ袋（紙／アルミニウム／ポリエチレン積層フィルム）

IV-10. 刺激性

① ウサギ
除毛した白色雄性ウサギの正常皮膚及び有傷皮膚に対してインサイドパップ、強制劣化品（60℃、1カ月保存）、長期保存品（室温29カ月）を貼付した結果、ごく数例に軽度の紅斑、浮腫が認められた。強制劣化品及び長期保存品においても刺激性の増大は認められなかった⁵⁾。

IV-10. 刺激性（つづき）

② ヒト
 健常人20例を対象にインサイドパップ、サリチル酸メチル含有パップ剤を24時間貼付し、離除去後における皮膚反応を以下に示す⁶⁾。

剥離後時間		1hr				24hr				48hr			
判定		-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++
薬剤													
インサイドパップ	20例	18	2	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0
サリチル酸メチル含有パップ	20例	16	3	1	0	20	0	0	0	20	0	0	0

- : 反応なし ± : 極く軽い紅斑 + : 軽い紅斑 ++ : 紅斑

V. 治療に関する項目

V-1. 効能・効果

下記疾患ならびに症状の鎮痛・消炎

変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛

V-2. 用法・用量

(1) 用量 (2) 用法

1日2回患部に貼付する。

(3) 最大使用投与量・投与期間

該当資料なし

(4) 小児用量

設定していない

小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。

(5) 高齢者用量

設定していない

(6) 臓器障害時の投与量

設定していない

(7) 透析時の補正投与量

設定していない

(8) 特殊な患者群に対する注意

特になし

(9) 特別な投与方法

V-3. 臨床適用

(1) 臨床効果

(1) 一般臨床試験として571例、比較試験として182例、二重盲検試験として116例の総計869例について臨床試験を実施した概要は次のとおりである⁷⁾。

疾患名	症例数	改善率 (%) (中等度改善以上/評価例数)
変形性関節症	271	59.0 (160/271)
肩関節周囲炎	88	53.4 (47/88)
腱・腱鞘炎、腱周囲炎	79	50.6 (40/79)
上腕骨上顆炎	63	68.3 (43/63)
筋肉痛	182	61.0 (111/182)
外傷後の腫脹・疼痛	186	79.0 (147/186)
計	869	63.1 (548/869)

(2) 従来使用されている薬物との比較臨床試験データ⁸⁾

V-4. その他の薬理作用

V-5. 治療的特徴

インサイドパップは臨床試験において変形性関節症等慢性疾患も含め、高い改善率を示している。また、インドメタシンを定量的に投与できる点、及び貼付の簡便さも含め、優れた治療効果が期待できる。

VI. 使用上の注意に関する項目

VI-1. 警告とその理由

特になし

VI-2. 一般的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。
- (2) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に使用すること。
- (3) 慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には薬物療法以外の療法も考慮すること。また患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。

VI-3. 禁忌とその理由

【禁忌】（次の患者には使用しないこと）

- (1) 本剤又は他のインドメタシン製剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2) 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〔重症喘息発作を誘発するおそれがある。〕

VI-4. 慎重投与とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

気管支喘息のある患者

〔重症喘息発作を誘発するおそれがある。〕

VI-5. 副作用

11,054例中副作用が報告されたのは101例（0.91%）で、その症状はいずれも貼付部に限局された皮膚症状であり、発赤56件（0.51%）、癢痒50件（0.45%）、発疹14件（0.13%）、かぶれ12件（0.11%）等であった。（承認時及び再審査終了時までの調査）次のような症状があらわれた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	頻度	
	0.1%～5%未満	0.1%未満
皮膚	発赤、癢痒、発疹、かぶれ	ヒリヒリ感、腫脹

(1) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までと使用成績の調査（再審査結果）での総症例数11,054例中、副作用が報告されたのは101例（0.91%）であった。その症状はいずれも貼付部に限局された皮膚・皮膚付属器官障害（発赤、癢痒、発疹等）であった⁷⁾。

	承認時までの調査	使用成績の調査	合計
総症例数	1,322	9,732	11,054
副作用発現例数	72	29	101
副作用発現件数	111	33	144
副作用発現症例率	5.45%	0.30%	0.91%

副作用の種類	発生件数 (%)		
	承認時までの調査	使用成績の調査	合計
皮膚・皮膚付属器官障害	72 (5.45)	29 (0.30)	101 (0.91)
発赤	47 (3.56)	9 (0.09)	56 (0.51)
癢痒	45 (3.40)	5 (0.05)	50 (0.45)
発疹	12 (0.91)	2 (0.02)	14 (0.13)
皮疹		2 (0.02)	2 (0.02)
ヒリヒリ感	4 (0.36)	1 (0.01)	5 (0.05)
腫脹	3 (0.27)		3 (0.03)
かぶれ		12 (0.12)	12 (0.11)
接触性皮膚炎		2 (0.02)	2 (0.02)

(2) 背景別副作用出現率

該当資料なし

(3) 副作用発生原因及び処置方法

処置：臨床試験時では休薬、投与中止、一部症例にはステロイド外用剤により軽快、消失をみている。

(4) 日本で見られていない外国での副作用報告及びその出典

海外においてインドメタシン貼付剤は市販されていない。

VIII-6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

特になし

VIII-7. 高齢者への使用に関する注意

特になし

VIII-8. 妊娠又は妊婦への使用に関する注意

妊婦、産婦、授乳婦等への使用
 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。〕
 (2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。
 (3) シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。

VIII-9. 授乳婦への使用に関する注意

特になし

VIII-10. 未熟児、新生児、乳児、幼児、小児への使用に関する注意	小児等への使用 小児に対する安全性は確立していない。
VIII-11. 相互作用	
(1) 併用療法時の注意	特になし
(2) 食物、嗜好品等による影響	特になし
VIII-12. 臨床検査への影響	特になし
VIII-13. 適用上の注意	適用上の注意 使用時 (1) 損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。 (2) 湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。 (3) 必要に応じ、テープ等で保定することが望ましい。
VIII-14. 薬剤交付時の注意事項	特になし
VIII-15. 過量投与時	該当資料なし
VIII-16. その他	該当資料なし

VII. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

非ステロイド系酸性抗炎症薬、アスピリン、アセメタシン等

VI-2. 薬理作用

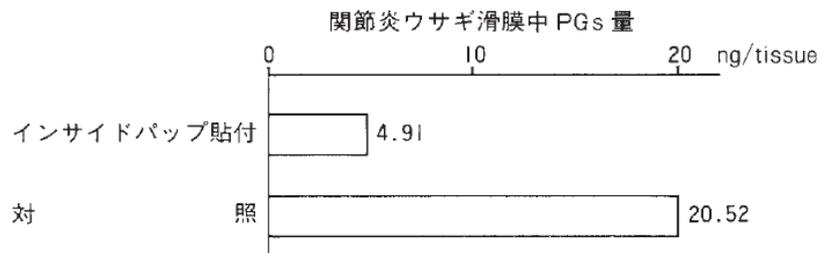
(1) 作用部位・作用機序

作用部位 : インサイドパップ中のインドメタシンは貼付部位（患部）において作用を示す。

作用機序 : インドメタシンは主にプロスタグランジンを生成するシクロオキシゲナーゼを阻害することにより鎮痛、消炎、解熱作用を示す^{9,10}。

(2) 効力を裏付ける試験成績

① ウシ血清アルブミン（アジュバント：FCA）を関節炎誘発物質としたウサギ抗原惹起関節炎（膝関節）にインサイドパップを7日間貼付し、貼付部位の滑膜中のPGsを測定した。インサイドパップ貼付により、関節炎滑膜中のPGsが著明に低下している¹¹。



② インサイドパップ、1%インドメタシン軟膏、副腎エキス配合軟膏を用いHartley系雄性モルモット、Wistar系雄性ラットに対し、血管透過性亢進抑制、カラゲニン足浮腫抑制、デキストラン足浮腫抑制、紫外線紅斑抑制、アジュバンド関節炎治療、炎症足圧痛抑制試験を行い、効果を検討した。インサイドパップは1%インドメタシン軟膏と同等、副腎エキス配合軟膏に比し有意に高い効果が得られた¹²。

試験項目	使用動物	薬剤			
		効力	インサイドパップ	1%インドメタシン軟膏	副腎エキス配合軟膏
血管透過性亢進抑制	モルモット	抑制率 (%)	24.6**	23.9	16.9
カラゲニン足浮腫抑制	ラット	抑制率 (%)	20.8	25.0	16.1
デキストラン足浮腫抑制	ラット	抑制率 (%)	23.8	24.5	18.3
紫外線紅斑抑制	モルモット	抑制率 (%)	58.0**	62.8	37.6
アジュバンド関節炎治療	ラット	抑制率 20日目 (%)	36.4*	36.3	27.7
炎症足圧痛抑制	ラット	閾値上昇率 (%)	72.2**	66.7	38.9

インサイドパップ→副腎エキス配合軟膏

* : P<0.05

** : P<0.01

t 検定

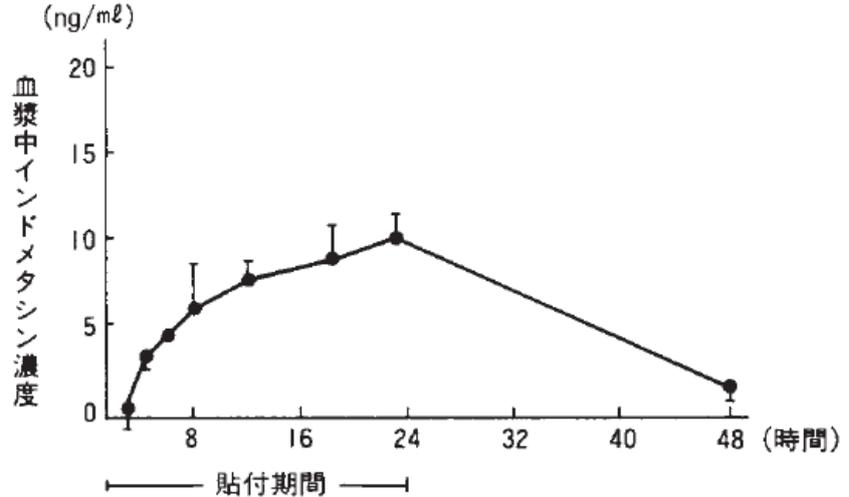
VI-3. 薬理学的特徴

インドメタシンの鎮痛・消炎作用については周知の如く広く認められている。貼付剤として経皮吸収された場合においても優れた鎮痛・消炎効果が得られ、1%インドメタシン軟膏、副腎エキス配合軟膏と比較した場合、同等もしくはそれ以上の成績を収めている。

VIII. 体内薬物動態に関する項目

VIII-1. 血中濃度の推移、測定法

健康成人の腰背部に貼付剤及び軟膏（いずれも768cm²、インドメタシンとして384mg）を24時間貼付又は塗布したときの血中濃度曲線における各種パラメータは下表のとおりであった。また貼付剤及び軟膏の尿中排泄量（0～120時間）はそれぞれ297μg、410μgで、投与量に対する累積排泄率はそれぞれ0.08%、0.1%であった¹³⁾。



	貼付剤	軟膏
C _{max} (ng/mL)	10.2	5.8
T _{max} (時間)	24	8
T _{1/2} (時間)	9.9	16.9
AUC _{0→48} (ng・hr/mL)	286.4	227.2

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 通常用量での血中濃度
- (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

上記試験においては24時間

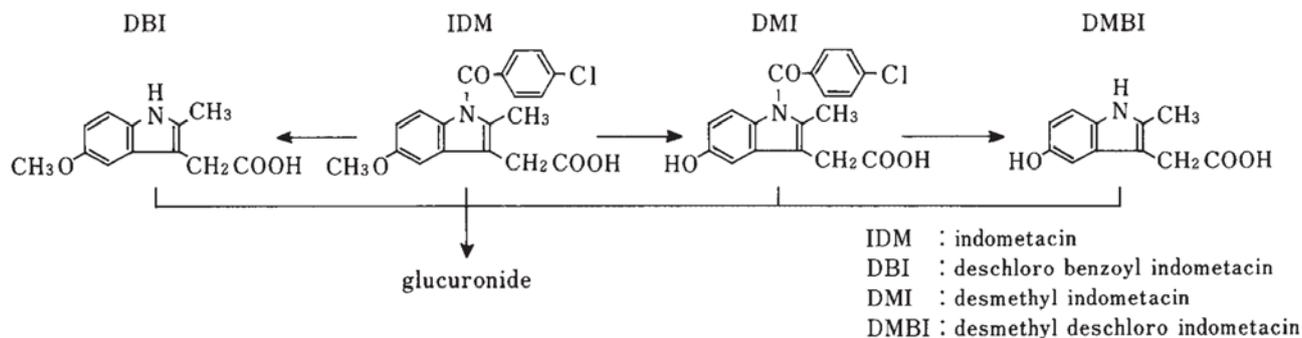
- ① 整形外科疾患のため手術の予定されている患者に貼付剤（192cm²、インドメタシンとして96mg）を貼付したときの各組織内インドメタシン濃度は、貼付後10時間で、皮膚4720.2ng/g、皮下脂肪1975.8ng/g、筋肉335.6ng/g、滑膜56.4ng/gを示し、深部への分布が確認された。これらの組織内濃度はいずれも血漿中濃度26.7ng/mLより高かった¹⁴⁾。
- ② 人工膝関節全置換術の予定されている変形性膝関節症患者にインサイドパップを1日2回1.5日（計3枚：インドメタシンとして288mg）貼付した際の血清中濃度を以下に示す¹⁵⁾。
1.5ng/mL

該当資料なし

VIII-2.	薬物速度論的パラメータ													
(1)	吸収速度定数	該当資料なし												
(2)	消失速度定数	該当資料なし												
(3)	分布容積	該当資料なし												
(4)	血漿蛋白結合率	90% ¹⁰⁾												
(5)	クリアランス	該当資料なし												
(6)	バイオアベイラビリティ	VIII-1.参照												
VII-3.	作用発現時間	該当資料なし												
VII-4.	作用持続時間	該当資料なし												
VII-5.	吸収	吸収部位：貼付部位より経皮吸収される。												
VII-6.	分布	① 整形外科的手術の予定されている患者にインサイドパップ1枚（インドメタシン96mg）を10時間貼付した際の各組織中濃度を示す ¹⁴⁾ 。												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>組織</th> <th>皮膚</th> <th>皮下脂肪</th> <th>筋肉</th> <th>滑膜</th> <th>血漿</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ng/g or mL</td> <td>4720.2</td> <td>1975.8</td> <td>335.6</td> <td>56.4</td> <td>26.7</td> </tr> </tbody> </table>	組織	皮膚	皮下脂肪	筋肉	滑膜	血漿	ng/g or mL	4720.2	1975.8	335.6	56.4	26.7
組織	皮膚	皮下脂肪	筋肉	滑膜	血漿									
ng/g or mL	4720.2	1975.8	335.6	56.4	26.7									
		② 人工膝関節全置換術の予定されている変形性膝関節症患者にインサイドパップを1日2回、1.5日（計3枚：インドメタシンとして288mg）貼付した際の各組織中濃度を示す ¹⁵⁾ 。												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>組織</th> <th>皮下組織</th> <th>関節包滑膜</th> <th>滑膜</th> <th>血清</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ng/g or mL</td> <td>25.7</td> <td>11.2</td> <td>4.5</td> <td>1.5</td> </tr> </tbody> </table>	組織	皮下組織	関節包滑膜	滑膜	血清	ng/g or mL	25.7	11.2	4.5	1.5		
組織	皮下組織	関節包滑膜	滑膜	血清										
ng/g or mL	25.7	11.2	4.5	1.5										
(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)	母乳中への移行性及び乳児への影響	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												

VII-7. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 インドメタシンの主な代謝経路は以下のように推定されている¹⁶⁾。



- (2) 初回通過効果の有無及びその割合 該当資料なし
- (3) 代謝物の活性の有無 該当資料なし
- (4) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし

VII-8. 排泄

- (1) 排泄部位 インドメタシンは未変化体、代謝産物（DBI、DMI、DMBI）の非抱合体及び抱合体（glucuronide）として主に尿・糞中に排泄される¹⁶⁾。
- (2) 排泄率 健常人の腰背部にインサイドパップ4枚（インドメタシンとして384mg）を24時間貼付した際の尿中排泄量（0～120時間）は297μg、投与量に対する累積排泄率は0.08%であった¹³⁾。
- (3) 排泄速度 該当資料なし。

VII-9. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析 該当資料なし
- (2) 血液透析 該当資料なし
- (3) 直接血液灌流 該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 一般薬理

該当資料なし

Ⅸ-2. 毒性

(1) 急性毒性試験

Slc-SD系ラット、Hartley系モルモットに貼付可能な最大量（インドメタシンとしてラット：250mg/kg、モルモット：100mg/kg）24時間貼付した結果、死亡例はなく、一般症状、貼付部位における皮膚所見、剖検所見に異常は認められなかった¹⁷⁾。

	ラット		モルモット	
	♂	♀	♂	♀
LD ₅₀ 値	>250mg/kg		>100mg/kg	
一般症状	異常なし			
局所皮膚反応	同上			
剖検所見	同上			

(2) 亜急性毒性試験

Hartley系モルモットに連続貼付可能な最大量（インドメタシンとして70mg/kg）を5週間連続貼付した結果、死亡例はなく、体重、摂餌量、一般症状、貼付局所皮膚反応、血液学的検査、臓器重量、病理組織学的所見のいずれにおいても投与に基づくと考えられる異常は認められなかった¹⁷⁾。

項目	使用動物	モルモット	
		♂	♀
インドメタシン貼付量		70mg/kg	
貼付期間		5週間連続	
死亡		0匹	
体重変化		異常なし	
摂餌量		同上	
一般症状		同上	
局所皮膚反応		同上	
血液学的検査		同上	
臓器重量		同上	
病理組織学的検査		同上	

(3) 慢性毒性

該当資料なし

(4) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(5) その他の特殊毒性

① 皮膚刺激性

除毛した白色雄性ウサギの正常皮膚及び有傷皮膚に対してインサイドパップ、強制劣化品（60℃、1カ月保存）、長期保存品（室温29カ月保存）を貼付した結果、ごく数例（1/6匹）に軽度の紅斑、浮腫が認められた。強制劣化品及び長期保存品においても刺激性の増大は認められなかった⁵⁾。

(5) その他の特殊毒性
(つづき)

② 抗原性

Hartley系モルモットを用い、インサイドパップの抗原性を検討した。その結果、即時型、遅延型いずれの抗原性も認められなかった¹⁸⁾。

	判定
全身アナフィラキシー反応	陰性
PCA反応	陰性
遅延型皮膚反応 (Maximization 法)	陰性

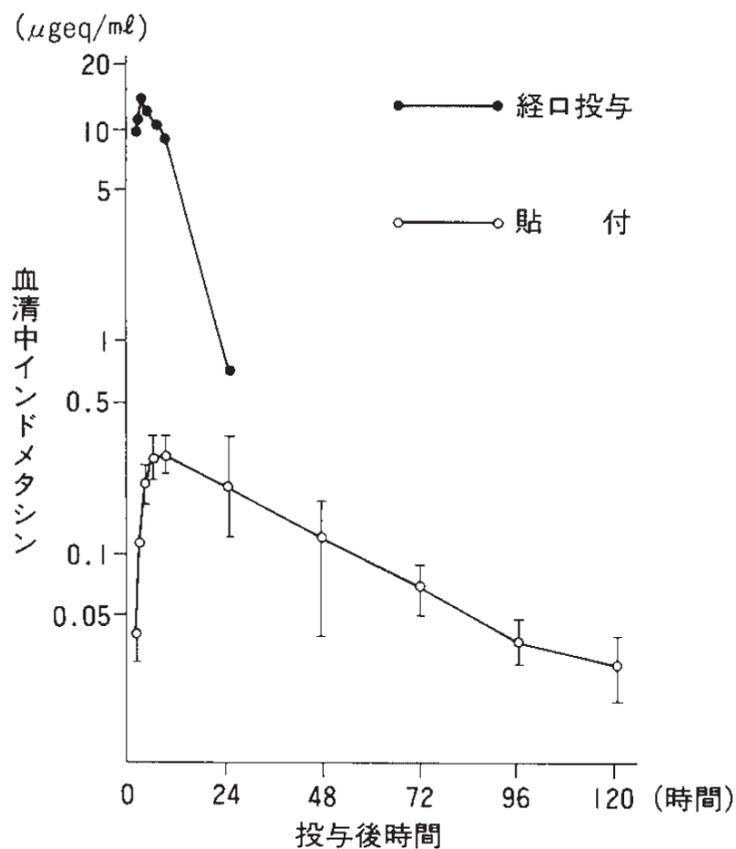
③ 光毒性・光アレルギー性

モルモットを用いた試験で、光毒性及び光アレルギー性は認められなかった¹⁸⁾。

IX-3. 動物での体内動態

(1) 吸収

¹⁴C-インドメタシンで製したインサイドパップ、懸濁液をラットに5日間単回貼付 (インドメタシンとして3mg/匹)、または1回経口投与 (5mg/kg) した際の血中濃度は以下に示すとおりである¹⁹⁾。



項目 \ 投与方法	貼付	経口
インドメタシン投与量	3mg/匹	5mg/kg
C _{max} (μg eq./mL)	0.3	13.4
T _{max} (hr)	8	2
T _{1/2} (hr)	30	4.5

(2) 分布

¹⁴C-インドメタシンで製したインサイドパップをラットに貼付（インドメタシンとして3mg/匹）した際の各組織への分布は以下に示すとおりである¹⁹⁾。

組織 \ 時間	2hr	8hr	24hr	48hr
皮膚	4.74	17.4	61.3	88.7
筋肉	0.54	0.65	0.53	0.69
肝臓	0.18	0.91	0.08	0.05
腎臓	0.17	0.95	0.09	0.05

単位：μg eq./g

(3) 代謝

該当資料なし

(4) 排泄

¹⁴C-インドメタシンで製したインサイドパップをラットに貼付（インドメタシンとして3mg/匹）した際の排泄率（0～120時間）は貼付量に対して尿中1.2%、糞中2.0%であった¹⁹⁾。

(5) その他

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- 1) 第十二改正日本薬局方
- 2) 後藤茂他：薬剂学 29 (2) 118 (1969)
- 3) 久光製薬社内資料
- 4) 川地敏邦：未発表
- 5) 和田浩他：薬理と治療 14 (5) 3173 (1986)
- 6) 武田克之：未発表
- 7) 久光製薬集計
- 8) 長屋郁郎他：基礎と臨床 22 (4) 725 (1988)
- 9) Vane, J. R. : Nature New Biology 231 : 232 (1971)
- 10) グッドマン・ギルマン薬理書
- 11) 浜輝雄他：未発表
- 12) 岩倉泰一郎他：薬理と治療 11 (6) 2091 (1983)
- 13) 久光製薬社内資料 (インドメタシン貼付剤のヒトにおける吸収・排泄試験)
- 14) 久光製薬社内資料 (インドメタシン貼付剤の経皮適用時の血液及び組織内濃度の検討)
- 15) 辻本正記他：薬理と治療 14 (6) 4221 (1986)
- 16) 加藤隆一：医薬品比較生体内動態
- 17) 福島健他：薬理と治療 14 (5) 3185 (1986)
- 18) 和田浩他：薬理と治療 14 (5) 3177 (1986)
- 19) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報No.32, 1978
- 20) 須永吉信, 他：免疫と疾患, 4 (2) : 195, 1982

X I -2. その他の参考文献

なし

X I -3. 文献請求先

久光製薬株式会社 お客様相談室
〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号
フリーダイヤル 0120-381332
FAX.(03)5293-1723
受付時間／9:00—17:50 (土日・祝日・会社休日を除く)

XII. 末尾

「日本病院薬剤師会の IF 様式に基づいて作成」

