

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998 年 9 月）に準拠して作成

経皮鎮痛消炎剤

経皮鎮痛消炎剤

エパテック[®]ゲル3% **EPATEC[®]GEL3%**
エパテック[®]クリーム3% **EPATEC[®]CREAM3%**
エパテック[®]ローション3% **EPATEC[®]LOTION3%**
ケトプロフェン外用剤

剤形	ゲル：無色～微黄色透明な全質均等のゼリー状 クリーム：白色の全質均等のクリーム状 ローション：無色～微黄色澄明な全質均等のローション剤
規格・含量	ゲル：本剤は 1g 中日局ケトプロフェン 30mg を含有する。 クリーム：本剤は 1g 中日局ケトプロフェン 30mg を含有する。 ローション：本剤は 1g 中日局ケトプロフェン 30mg を含有する。
一般名	和名：ケトプロフェン 洋名：Ketoprofen
製造・輸入承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	製造承認年月日：2008年 2月14日 薬価基準収載年月日：2008年 6月20日 発売年月日 ゲル：1986年 8月25日 クリーム：1989年 6月 2日 ローション：1989年 6月10日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：ゼリア新薬工業株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX	

本 I F は 2010 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--

ご自由にご利用下さい。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬品情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. IFとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日本病院薬剤師会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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

規格A4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. IFの利用にあたって

I Fの策定原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MR等へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により、薬剤師等自らが加筆・整備する。そのための参考として、表紙下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月日を記載している。なお、適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	10
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移・測定法	10
2. 製品の特徴及び有用性（類似品との比較）	1	2. 薬物速度論的パラメータ	10
		3. 吸 収	11
II. 名称に関する項目	2	4. 分 布	11
1. 販売名	2	5. 代 謝	12
2. 一般名	2	6. 排 泄	12
3. 構造式又は示性式	2	7. 透析等による除去率	12
4. 分子式・分子量	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	13
5. 化学名（命名法）	2	1. 警告内容とその理由	13
6. 慣用名、別名、略名、記号番号	2	2. 禁忌内容とその理由	13
7. CAS登録番号	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	13
III. 有効成分に関する項目	3	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	13
1. 有効成分の規制区分	3	5. 慎重投与内容とその理由	13
2. 起 源	3	6. 重要な基本的注意とその理由	13
3. 物理化学的性質	3	7. 相互作用	14
4. 有効成分の安定性	3	8. 副作用	14
5. 有効成分の確認試験法	3	9. 高齢者への投与	16
6. 有効成分の純度試験法	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
7. 構造上関連のある化合物又は化合物群	3	11. 小児等への投与	16
IV. 製剤に関する項目	4	12. 臨床検査値に及ぼす影響	16
1. 剤 形	4	13. 適用上及び薬剤交付時の注意事項	16
2. 製剤上の特徴	4	14. 過量投与時	16
3. 製剤の組成	4	15. その他	16
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	IX. 非臨床試験に関する項目	17
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	1. 一般薬理	17
6. 溶出試験	5	2. 毒 性	17
7. 生物学的試験法	5	X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目	18
8. 製剤中の有効成分の確認試験法	5		
9. 製剤中の有効成分の定量法	6	1. 有効期間又は使用期限	18
10. 容器の材質	6	2. 貯法・保存条件	18
V. 治療に関する項目	7	3. 薬剤取扱い上の注意点	18
1. 効能又は効果	7	4. 承認条件	18
2. 用法及び用量	7	5. 包 装	18
3. 臨床成績	7	6. 同一成分・同効薬	19
VI. 薬効薬理に関する項目	9	7. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9	8. 薬価基準収載年月日	19
		9. 再審査結果公表年月日及びその内容	19
2. 薬理作用	9	10. 長期投与の可否	19

11. 厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード	
.....	19

XI. 文 献	20
1. 肩付きの引用文献	20

XII. 参考資料	21
1. 主な外国での発売状況	21

XIII. 備 考	22
その他の関連資料	22
製造販売承認の承継	22
文献請求先	22

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

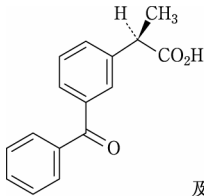
非ステロイド性鎮痛消炎剤は、局所に発症した炎症及び疼痛を軽減する目的に使用されている。しかし経口投与など従来の適用では血液循環により薬物が全身に分布されるため、消化器障害など全身性副作用の発現原因となる可能性が高くなる。一方、経皮適用は炎症部局所に直接浸透到達することができる有用な方法であるが、薬物によりその吸収は著しく異なる。そこでインドメタシンをはじめとする非ステロイド性鎮痛消炎剤の中から、薬効及び経皮吸収について検討した結果、ケトプロフェンが最も優れていることが確認された。

このことから、ケトプロフェン製剤エパテックゲルが開発され、さらに非アルコール性で皮膚刺激性が低く、使用感に優れるエパテッククリームを、また外傷などの疼痛・腫脹の強い場合に軽く塗布できるエパテックローションが開発された。

2. 製品の特徴及び有用性

変形性関節症、外傷に対し、エパテックゲル群とプラセボ群との比較臨床試験を行った結果、エパテックゲル群はプラセボ群に対し高い有用性を示した（変形性関節症： $P<0.01$, 外傷： $P<0.05$ ）。変形性関節症、筋肉痛、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、上腕骨上顆炎及び外傷に対し、エパテックゲル群と1%インドメタシン製剤群との比較臨床試験を行った結果、エパテックゲル群は1%インドメタシン製剤群に対し高い有用性を示した（外傷： $P<0.01$, 筋肉痛： $P<0.05$, 腱・腱鞘炎、上腕骨上顆炎： $P<0.10$ ）。変形性関節症に対し、エパテックゲル群とケトプロフェン経口剤群との比較臨床試験を行った結果エパテックゲル群はケトプロフェン経口剤群に対し高い有用性を示した^{1)~7)}。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和 名	和 名 エパテック® ゲル3% エパテック® クリーム3% エパテック® ローション3%
(2) 洋 名	EPATEC® GEL3% EPATEC® CREAM3% EPATEC® LOTION3%
(3) 名称の由来	EPATEC (エパテック) 「epoch-making (画期的な)」をもじった (言い換え) 名称
2. 一般名	
(1) 和 名	ケトプロフェン
(2) 洋 名	Ketoprofen
3. 構造式又は示性式	 及び鏡像異性体
4. 分子式・分子量	分子式 : C ₁₆ H ₁₄ O ₃ 分子量 : 254.29
5. 化学名 (命名法)	(2 <i>RS</i>)-2-(3-Benzoylphenyl) propanoic acid
6. 慣用名、別名、略名、記号番号	慣 用 名 : なし 別 名 : なし 略 名 : なし 記号番号 : なし
7. CAS登録番号	22071-15-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	該当しない
2. 起 源	
3. 物理化学的性質	
(1) 外観・性状	白色の結晶性粉末。本品は光によって微黄色になる。
(2) 溶解性	メタノールに極めて溶けやすく、エタノール（95）又はアセトンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。
(3) 吸湿性	資料なし
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	94～97℃（融点）
(5) 酸塩基解離定数	pKa 約3.9（溶解度法、滴定法）
(6) 分配係数	該当資料なし
(7) その他の主な示性値	該当資料なし
4. 有効成分の安定性	酸性及びアルカリ性では比較的安定であるが、アルカリ性では対応する塩基により、塩を形成する。 ケトプロフェンは光によって着色することがある。
5. 有効成分の確認試験法	日局「確認試験」による。
6. 有効成分の純度試験法	日局「純度試験」による。
7. 構造上関連のある化合物又は化合物群	3-エチルベンゾフェノン 3-アセチルベンゾフェノン

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形	
(1) 投与経路	経 皮
(2) 剤形の区別、規格及び性状	ゲ ル：無色～微黄色透明な全質均等のゼリー状で特異な芳香がある。 ク リ ー ム：白色の全質均等のクリーム状で特異な芳香がある。 ローション：無色～微黄色澄明な全質均等のローション剤で特異な芳香がある。
2. 製剤上の特徴	・ ケトプロフェンの溶解性がよく、製剤的に安定である。 ・ 経皮吸収がよく、塗擦部直下の組織に高濃度に分布する。 ・ 伸展性がよく、また全身性の副作用、特に消化管障害がない。
3. 製剤の組成	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	1g中に日局ケトプロフェン30mgを含有する。
(2) 添加物	ゲ ル：フェニルエチルアルコール、エタノール、アジピン酸ジイソプロピル、カルボキシビニルポリマー、オキシベンゾン、ジブチルヒドロキシルエン、ジイソプロパノールアミン、プロピレングリコール、その他1成分 ク リ ー ム：ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、カルボキシビニルポリマー、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンステアarylエーテルリン酸、ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸ナトリウム、オキシベンゾン、ジブチルヒドロキシルエン、プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、トリエタノールアミン、香料、ℓ-メントール ローション：フェニルエチルアルコール、エタノール、アジピン酸ジイソプロピル、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(4)セチルエーテル、オキシベンゾン、ジブチルヒドロキシルエン、パラオキシ安息香酸プロピル、1,3-ブチレングリコール、トリエタノールアミン、ヒドロキシエチルセルロース、香料、ℓ-メントール、パラオキシ安息香酸メチル

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性	ゲル：通常の室温保存状態において、3年1ヵ月以上安定である。 (アルミ製チューブ、密栓状態)。 40℃ 12ヵ月…わずかに着色傾向あり、他に有意な変化を認めず安定である。 クリーム：通常の室温保存状態、40℃－75%RHにおいて、6ヵ月間安定である（アルミ製チューブ、密栓状態）。 ローション：通常の室温保存状態、40℃－75%RHにおいて、6ヵ月間安定である（白色プラスチック瓶、密栓状態）。
5. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし
6. 溶出試験	該当しない
7. 生物学的試験法	該当資料なし
8. 製剤中の有効成分の確認試験法	(1) 2,4-ジニトロフェニルヒドラジンによる沈殿反応 日局ケトプロフェンの確認試験(1)を適用 (2) 吸光度測定法 日局ケトプロフェンの確認試験(2)を適用 (3) 薄層クロマトグラフィー 日局ケトプロフェンの純度試験(6)類縁物質の項適用

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の定量法

エパテックゲル3%にメタノール水溶液を加えて溶かす。この液に内部標準液を加え、更に移動相を加えて試料溶液とする。別にケトプロフェン標準品(注-1)にメタノール水溶液を加えて溶かし、内部標準液を加え、更に移動相を加えて標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液につき液体クロマトグラフ法によって試験を行う。

操作条件

検出器：紫外吸光光度計

カラム：ステンレス管に充填剤としてオクタデシルシリル化したシリカゲルを充填する。

カラム温度：室温

移動相：アセトニトリル・pH3.2の酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液混液(1:1)

液量：1.0ml/min

(注-1) ケトプロフェン標準品：ケトプロフェンをイソプロピルエーテルで3回再結晶を行い、乾燥したものである。

エパテッククリーム3%、ローション3%も同様の操作にて行う。

10. 容器の材質

ゲル 容器：金属、キャップ：PP

クリーム 容器：金属、キャップ：PP

ローション 容器：PP、キャップ：PP

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記の疾患並びに症状の鎮痛・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

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤の使用により重篤な接触皮膚炎、光線過敏症が発現することがあり、中には重度の全身性発疹に進展する例が報告されているので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。

2. 用法及び用量

ゲル、クリーム：症状により適量を一日数回患部に塗擦する。

ローション：症状により適量を一日数回患部に塗布する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

国内で総計6,131例について実施された下記7疾患の二重盲検試験を含む臨床試験及び市販後使用成績調査の結果の概要は次の通りである。^{2)～6)}

	ゲル	クリーム	ローション
変形性関節症	49.1% (827/1683)	50.6% (160/316)	51.8% (71/137)
肩関節周囲炎	59.2% (365/617)	54.5% (61/112)	50.6% (41/81)
腱・腱鞘炎 腱周囲炎	61.6% (323/524)	70.2% (66/94)	65.1% (41/63)
上腕骨上顆炎	60.9% (220/361)	70.5% (43/61)	54.5% (24/44)
筋肉痛	68.8% (360/523)	75.0% (57/76)	70.1% (47/67)
外傷	70.9% (745/1051)	75.2% (106/141)	72.8% (131/180)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当しない

2) 比較試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験	該当しない
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	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

非ステロイド性鎮痛消炎剤

インドメタシン

イブプロフェン

ナプロキセン

フルルビプロフェン

2. 薬理作用

(1) 作用部位、作用機序

本剤は、塗布部位で局所性に鎮痛・消炎作用を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

(1) 鎮痛作用

カラゲニン足炎症疼痛（ラット）及びアジュバント関節炎疼痛（ラット）で、副腎エキス含有軟膏、1%インドメタシン軟膏と同程度の鎮痛作用を示した⁸⁾。

(2) 抗炎症作用

カラゲニン足浮腫（ラット）、骨折足浮腫（ラット）、コットン・ペレー肉芽増殖（ラット）、アジュバント関節炎（ラット）、紫外線紅斑（モルモット）等各種実験炎症で、副腎エキス含有軟膏、1%インドメタシン軟膏より強い消炎作用を示した⁸⁾。

(3) 同等性試験により、エパテックゲルとエパテッククリーム、ローションの効果は同等であることが示唆された⁹⁾。

ラットのカラゲニン足浮腫法⁹⁾

薬 剤	投与量 (mg/paw)	浮腫率 (%)	抑制率 (%)
無 処 置 群	—	94.1±2.5	—
エパテックゲル	100	62.6±2.5***	33.5
エパテッククリーム	100	59.2±2.7***	37.1
無 処 置 群	—	90.5±2.1	—
エパテックゲル	100	59.3±2.3***	34.5
エパテックローション	100	55.6±2.5***	38.6
無 処 置 群	—	86.1±1.6	—
エパテッククリーム	100	55.3±1.9***	35.8
エパテックローション	100	54.5±2.4***	36.7

***:p<0.001
vs. 無処置群

ラットのカラゲニン足炎症疼痛法⁹⁾

薬 剤	投与量 (mg/paw)	疼痛閾値 (%)	疼痛閾値上 昇作用(%)
無 処 置 群	—	8.07±0.40	—
エパテックゲル	100	9.90±0.44 **	22.7
エパテッククリーム	100	10.05±0.33 **	24.5
無 処 置 群	—	8.18±0.43	—
エパテックゲル	100	10.35±0.47 **	26.5
エパテックローション	100	10.40±0.42 **	27.1
無 処 置 群	—	9.16±0.36	—
エパテッククリーム	100	11.57±0.43 **	26.3
エパテックローション	100	11.76±0.53 **	28.4

***:p<0.001
** :p<0.01
vs. 無処置群

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	該当資料なし
(2) 最高血中濃度到達時間	3%¹⁴Cケトプロフェン・ゲル状軟膏（ケトプロフェンとして5mg/kg）をモルモットの正常皮膚に塗擦。6時間後、塗擦部直下の筋肉内濃度は最高に達した¹⁰⁾。 3%¹⁴Cケトプロフェン・ゲル状軟膏をモルモットの正常皮膚に12時間毎に連続塗擦。10回塗擦前後に平衡に達した¹⁰⁾。
(3) 通常用量での血中濃度	該当資料なし
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし
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) バイオアベイラビリティ	24.17%（1%ケトプロフェンゲル状軟膏、塗擦4時間後） ¹²⁾
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	健常成人の背部900cm²にエパテックゲル10gを24時間単回塗擦すると72時間までにほぼ排泄を終了し、その間に排泄された尿中総ケトプロフェン量は平均8.41mgで塗擦量の2.8%であった。また、健常成人の背部300cm²にエパテックゲル3.3gを4時間毎に1日3回、14日間塗擦した実験では、尿中排泄量はほぼ一定であり、塗擦終了により速やかに尿中より消失した¹³⁾。
(5) 分布容積	エパテックゲルを正常皮膚に適用するときケトプロフェンがモルモット・ウサギ・ヒトの皮膚から吸収され、塗擦部直下では経口投与時に匹敵する筋肉内濃度を示し、体循環系に入りその他の臓器組織にも分布するがそこでは高い濃度を示さず、代謝され、抱合体などとなって尿中に排泄されることが明らかにされた^{10)~12)}。
(6) 血漿蛋白結合率	約70%（ラット）

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸 収	
(1) 吸収部位・経路	動物の正常皮膚に適用したところ、血中濃度は極めて低く、塗擦部直下の筋肉内濃度は血中及び非塗擦部筋肉内濃度より高く、塗擦部直下組織へのケトプロフェンの分布は、血液を介して行われているのではなく、直接的な浸透、移行によって行われていると示唆される ^{10) 11)} 。
(2) 吸収率	24.17% (1%ケトプロフェンゲル状軟膏、塗擦4時間後)、1%インドメタシンゲル状軟膏の約4倍の吸収率 ¹²⁾
(3) 腸肝循環	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) 胎児への移行性	該当資料なし (参考) 妊娠ラットに経口投与したときのラット胎仔内濃度は母体血漿濃度より低く、その分布率は投与量の0.4%以下であった。
(3) 乳汁中への移行性	該当資料なし (参考) 母ラットに ¹⁴ C-ケトプロフェン5mg/kgを経口投与したところ、投与後3時間まで母乳を介して新生仔ラットへの移行は認められず、6時間後において、新生仔ラット1匹あたり約0.04%、24時間後に約0.05%の移行が認められた。
(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	膝関節水症の変形性関節症患者にエパテックゲルを片膝に単回塗擦(4g/400cm ²)及び連続塗擦(1日約4g/100cm ² 、7日間)のいずれも滑膜中のケトプロフェン濃度は、血清中、滑液中よりもはるかに高く、さらに塗擦部の滑液中濃度は非塗擦部より2倍程高かった。 また、手術を要した整形外科疾患患者の手術部周辺にエパテックゲルを単回塗擦(約1g/100cm ²)後、ケトプロフェンは塗擦部より良く吸収され、皮膚、皮下脂肪、筋肉、滑膜と深部組織になるに従い濃度が徐々に低くなっているが、これらの濃度は血中濃度より著しく高かった ¹⁴⁾ 。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代 謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	エパテックゲルを健常成人皮膚に塗擦後の尿中代謝物はケトプロフェングルクロナイドであった¹³⁾。又経皮適用による代謝物は非経口投与による代謝物と著しく異なるとは考えられない。 (参考) ウサギ、イヌ、サルおよびヒトの代謝物は比較的良好に似ているが、ラットでは異なっている。
(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	3%ケトプロフェン状軟膏 (3%KPG) の加速試験で生成するケトプロフェンエステル (KPE) のラットにおける皮下投与での急性毒性をケトプロフェン (KP) と比較検討した結果、KPEの急性毒性所見はKPのそれとよく類似することが明らかとなった。KPE生成量は3%KPGを40℃、1年間の苛酷条件においても0.05%と微量であること、さらにKPEは適用した皮膚および血中にて速やかにKPに代謝される^{15) 16)}。
(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	健常成人の背部900cm²にエパテックゲル10gを24時間単回塗擦すると72時間までにはほぼ排泄を終了し、その間に排泄された尿中総ケトプロフェン量は平均8.41mgで、塗擦量の2.8%であった。また、健常成人の背部300cm²にエパテックゲル3.3gを4時間毎に1日3回、14日間塗擦した実験では、尿中排泄量はほぼ一定であり、塗擦終了により速やかに尿中より消失した¹³⁾。
(2) 排泄率	
(3) 排泄速度	該当資料なし
7. 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) 直接血管灌流	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	(1) 本剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者。 (「重要な基本的注意」の項参照) (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。 [喘息発作を誘発するおそれがある。] (3) チアプロフェン酸、スプロフェン、フェノフィブラート並びにオキシベンゾン及びオクトクリレンを含有する製品 (サンスクリーン、香水等) に対して過敏症の既往歴のある患者。 [これらの成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤に対しても過敏症を示すおそれがある。] (4) 光線過敏症の既往歴のある患者。 [光線過敏症を誘発するおそれがある。]
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	本剤の使用により重篤な接触皮膚炎、光線過敏症が発現することがあり、中には重度の全身性発疹に進展する例が報告されているので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
5. 慎重投与内容とその理由	気管支喘息のある患者 [アスピリン喘息患者が潜在するおそれがある。] (「重大な副作用」の項参照)
6. 重要な基本的注意とその理由	(1) 本剤又は本剤の成分により過敏症 (紅斑、発疹・発赤、腫脹、刺激感、そう痒等を含む) を発現したことのある患者には使用しないこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	(2) 接触皮膚炎又は光線過敏症を発現することがあり、中には重度の全身性発疹に至った症例も報告されているので、使用前に患者に対し次の指導を十分に行うこと。(「重大な副作用」の項参照) ① 紫外線曝露の有無にかかわらず、接触皮膚炎を発現することがあるので、発疹・発赤、そう痒感、刺激感等の皮膚症状が認められた場合には、直ちに使用を中止し、患部を遮光し、受診すること。なお、使用後数日を経過して発現する場合があるので、同様に注意すること。 ② 光線過敏症を発現することがあるので、使用中は天候にかかわらず、戸外の活動を避けるとともに、日常の外出時も、本剤塗布部を衣服、サポーター等で遮光すること。なお、白い生地や薄手の服は紫外線を透過するおそれがあるので、紫外線を透過させにくい色物の衣服などを着用すること。また、使用後数日から数ヶ月を経過して発現することもあるので、使用後も当分の間、同様に注意すること。異常が認められた場合には直ちに本剤の使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。また使用後は手をよく洗うこと。
	(3) 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。
	(4) 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投与すること。
	(5) 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に観察し、副作用の発現に留意すること。
7. 相互作用	該当資料なし
8. 副作用	
(1) 副作用の概要	ゲルでは15,141例中副作用が報告されたのは158例(1.04%)であった。また、クリームでは1,036例中副作用が報告されたのは12例(1.16%)であり、ローションでは771例中副作用が報告されたのは7例(0.91%)であった。 また、副作用は、発疹、そう痒感、発赤等適用部の皮膚症状であった。(再審査終了時) ほかに医師などの自発報告により、アナフィラキシー様症状、喘息発作の誘発(アスピリン喘息)、光線過敏症が報告されている。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1) 重大な副作用と初期症状

1) ショック（頻度不明）、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）
ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等）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使用を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 喘息発作の誘発（アスピリン喘息）（0.1%未満）
喘息発作を誘発することがあるので、乾性ラ音、喘鳴、呼吸困難感等の初期症状が発現した場合は使用を中止すること。気管支喘息患者の中には約10%のアスピリン喘息患者が潜在していると考えられているので留意すること。
なお、本剤による喘息発作の誘発は、適用後数時間で発現している。（「禁忌」及び「慎重投与」の項参照）

3) 接触皮膚炎（5%未満、重篤例は頻度不明）
本剤塗布部に発現したそう痒感、刺激感、紅斑、発疹・発赤等が悪化し、腫脹、浮腫、水疱・びらん等の重度の皮膚炎症状や色素沈着、色素脱失が発現し、さらに全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。なお、使用後数日を経過してから発現することもある。

4) 光線過敏症（0.1%未満）
本剤の塗布部を紫外線に曝露することにより、強いそう痒を伴う紅斑、発疹、刺激感、腫脹、浮腫、水疱・びらん等の重度の皮膚炎症状や色素沈着、色素脱失が発現し、さらに全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。なお、使用後数日から数ヶ月を経過してから発現することもある。

2) その他の副作用

分類	頻度	
	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚 ^{注)}	局所の発疹、発赤、腫脹、そう痒感、刺激感、水疱・びらん、色素沈着等	適用部の皮膚乾燥

注) このような症状があらわれた場合は直ちに使用を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(3) 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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	該当資料なし
9. 高齢者への投与	高齢者では、適用部の皮膚の状態に注意しながら慎重に使用すること。
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 妊婦、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していないので、これらの患者に対しては、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。 (2) 外国でケトプロフェンを妊娠後期に投与（経口、注射、経直腸）したところ、胎児循環持続症（PFC）、胎児腎不全が起きたとの報告がある。
11. 小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
12. 臨床検査値に及ぼす影響	該当資料なし
13. 適用上及び薬剤交付時の注意事項	(1) 使用部位 1) 眼及び粘膜に使用しないこと。 2) 表皮が欠損している場合に使用すると一時的にしみる、ヒリヒリ感を起こすことがあるので使用に際し注意すること（ゲル、ローション）。 (2) 使用方法 1) 密封包帯法で使用しないこと。（ゲル、ローション） 2) 使用後、手をよく洗うこと。
14. 過量投与時	該当資料なし
15. その他	特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

ケトプロフェンの一般薬理作用については報告されている。それによるとケトプロフェンは高用量において極く軽い中枢抑制作用を示すことがあるが、その他の作用は極めて弱い、殆ど作用を示さない。このことからケトプロフェンは特異的または特に問題となるような一般薬理作用を有していないものと思われる。

2. 毒 性

(1) 単回投与毒性試験

投与経路：経皮¹⁷⁾ ¹⁸⁾

LD₅₀値 (g/kg)

製 剤	動 物	マウス	ラット	ウサギ
		♂、♀	♂、♀	♂
ゲ	ル	>15	>15	>15
ク	リ	——	>15	——
ロ	ー	——	>15	——
シ	ョ			
ン				

(2) 反復投与毒性試験

ウサギの背部皮膚を剪毛又は剪毛後角質層除去部に本剤を31日間連続塗擦した結果、正常皮膚及び損傷皮膚においても0.5g/kg/dの大量塗擦にもかかわらず問題となるような所見は認められなかった¹⁹⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠末期のラットに経口投与した実験で、胎仔の動脈管収縮が報告されている。

(4) その他の特殊毒性

経胎盤性胎生期動脈血管収縮作用：ケトプロフェンには経胎盤性胎生期動脈血管収縮作用が認められているが、外用剤としても適用した場合、著しく血中濃度が上昇しないことから實際上殆ど問題にならない²⁰⁾。

X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限として外箱・チューブ（ゲル、クリーム）、プラスチック瓶（ローション）に表示 使用期限：3年1ヵ月 ゲル：通常の室温保存状態において、3年1ヵ月以上安定である（アルミ製チューブ、密栓状態）。 40℃ 12ヵ月…わずかに着色傾向あり、他に有意な変化は認めず安定である。 ク リ ー ム：通常の室温保存状態、40℃において、6ヵ月間安定である（アルミ製チューブ、密栓状態）。 ローション：通常の室温保存状態、40℃において、6ヵ月間安定である（白色プラスチック瓶、密栓状態）。
2. 貯法・保存条件	室温保存、火気をさけて保管（ローション）
3. 薬剤取扱い上の注意点	な し
4. 承認条件	な し
5. 包 装	エパテックゲル3%：25g×10本、25g×50本、50g×10本、50g×50本 エパテッククリーム3%：25g×10本、25g×50本、50g×10本、50g×50本 エパテックローション3%：50g×10本、50g×50本

X. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

6. 同一成分・同効薬	同 一 成 分 外 用 剤：セクターゲル セクタークリーム、セクターローション (久光, ノバルティス) メナミン軟膏 (中外) など 経口剤、坐剤：オルヂス (アボットジャパン) カピステン (キッセイ) エパテック坐剤 (富士カプセル)、メナミン坐剤 (中外) など 同 効 薬 外 用 剤：インテバン (大日本住友)、イドメシン (興和) など 経口剤、坐剤：ブルフェン (科研) ボルタレン (ノバルティス) など
7. 製造・輸入承認年月日 及び承認番号	製造承認年月日 : 2008年 2月14日 承認番号 エパテックゲル3% : 22000AMX00046000 エパテッククリーム3% : 22000AMX00047000 エパテックローション3% : 22000AMX00048000
8. 薬価基準収載年月日	エパテックゲル3% : 2008年 6月20日 エパテッククリーム3% : 2008年 6月20日 エパテックローション3% : 2008年 6月20日
9. 再審査結果公表年月日 及びその内容	再審査結果通知年月日 : 1993年9月8日 再審査結果通知番号 エパテックゲル : 51第 99号 エパテックク リ ーム : 51第100号 エパテックローション : 51第101号
10. 長期投与の可否	該当しない
11. 厚生労働省薬価基準収 載の医薬品コード	エパテックゲル3% : 2649729Q1050 エパテッククリーム3% : 2649729N1061 エパテックローション3% : 2649729Q3036

XI. 文 献

1. 肩付きの引用文献

- 1) 景山 孝正 他：薬理と治療 12(6)2297～2317, 1984
- 2) 七川 欽次 他：薬理と治療 12(6)2379～2393, 1984
- 3) 景山 孝正 他：薬理と治療 12(6)2333～2360, 1984
- 4) 中川 正 他：薬理と治療 12(6)2361～2378, 1984
- 5) 池田 定倫 他：薬理と治療 12(6)2395～2408, 1984
- 6) 使用成績調査概要：社内資料
- 7) 景山 孝正 他：薬理と治療 14(4) 771～ 798, 1984
- 8) 松浦 晃治 他：応用薬理 29(5) 833～ 843, 1985
- 9) 坂下 光明 他：生物学的同等性試験（社内資料）
- 10) 坂下 光明 他：医薬品研究 16(1) 32～ 41, 1985
- 11) 坂下 光明 他：医薬品研究 16(1) 42～ 54, 1985
- 12) 日比 盛英 他：Ketprofenゲル状軟膏およびIndomethacinゲル状軟膏のヒトにおける経皮吸収（社内資料）
- 13) 笹井陽一郎 他：非ステロイド消炎・鎮痛外用剤KPG-200の第Ⅰ相試験（単回塗布）（社内資料）
- 14) 菅原 幸子 他：薬理と治療 13(2)1105～1112, 1985
- 15) 斉田 勝 他：ケトプロフェンエチルエステル（KPE）の急性毒性試験（社内資料）
- 16) 矢野 忠則 他：ラットでのケトプロフェンエチルエステル（KPE）の経皮吸収（社内資料）
- 17) 日比 盛英 他：Ketoprofenゲル状軟膏（KPG）のマウス、ラットおよびウサギにおける塗布急性毒性試験（社内資料）
- 18) 中村 優 他：ケトプロフェンゲル状軟膏（KPG）の毒性試験（社内資料）

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

名 称	剤 型 包 装	濃 度	対象疾患	販売会社 国 名
Fastum	ゲル状軟膏 50gチューブ	2.5%	疼痛性、炎症性又は 外傷性疾患 他	A. Menarini イタリア
Ketalgin	ク リ ー ム 30, 50gチューブ	2.5%	受傷後の疼痛 他	IBP Pavia イタリア
Orudis	ク リ ー ム 30gチューブ	1%	筋肉痛 他	Farmitalia Carlo Erba イタリア

(1983. 12)

XIII. 備 考

その他の関連資料	特になし
製造販売承認の承継	2008年4月2日、日産化学工業株式会社よりゼリア新薬工業株式会社に製造販売承認を承継。
文献請求先	ゼリア新薬工業株式会社 医薬マーケティング部 〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10-11 TEL (03) 3661-0277 「日本病院薬剤師会のIF様式に基づいて作成」

