

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 2008 に準拠して作成

経皮吸収型鎮痛・消炎剤

ゼポラス[®]テープ[®] 20mg

ゼポラス[®]テープ[®] 40mg

ZEPOLAS[®] TAPE 20mg・40mg

（フルルビプロフェンテープ剤）

剤形	貼付剤	
規格・含量	ゼポラステープ 20mg	ゼポラステープ 40mg
	1枚 7cm×10cm(膏体 0.89g)中、 日本薬局方フルルビプロフェン 20mg含有	1枚 10cm×14cm(膏体 1.78g)中、 日本薬局方フルルビプロフェン 40mg含有
一般名	和名：フルルビプロフェン 洋名：Flurbiprofen	
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：2008年 3月 14日 薬価基準収載：2008年 7月 4日 発売年月日：2008年 7月 10日	
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：三笠製薬株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	三笠製薬株式会社 営業本部学術課 TEL：03-3557-7287 FAX：03-3994-7462 医薬関係者向けホームページ http://www.mikasaseiyaku.co.jp/med/doctor/index.html	

本 IF は 2014 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

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

2. I Fとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[I Fの様式]

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

[I Fの作成]

- ①I Fは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。

- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【 I F の発行】

- ①「I F 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2 薬理作用	9
II. 名称に関する項目		VII. 薬物動態に関する項目	
1. 販売名	2	1 血中濃度の推移、測定法	12
2. 一般名	2	2 薬物速度論的パラメータ	13
3. 構造式又は示性式	2	3 吸収	13
4. 分子式及び分子量	2	4 分布	13
5. 化学名(命名法)	2	5 代謝	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6 排泄	14
7. CAS登録番号	2	7 透析等による除去率	14
III. 有効成分に関する項目		VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
1 物理化学的性質	3	1 警告内容とその理由	15
2 有効成分の各種条件下における安定性	3	2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	15
3 有効成分の確認試験法	3	3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4 有効成分の定量法	3	4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	15
IV. 製剤に関する項目		5 慎重投与内容とその理由	15
1 剤形	4	6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
2 製剤の組成	4	7 相互作用	15
3 用時溶解して使用する製剤の調整法	4	8 副作用	16
4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	9 高齢者への使用	18
5 製剤の各種条件下における安定性	5	10 妊婦、産婦、授乳婦等への使用	18
6 溶解後の安定性	5	11 小児等への使用	18
7 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5	12 臨床検査結果に及ぼす影響	18
8 溶出性	5	13 過量投与	18
9 生物学的試験法	5	14 適用上の注意	18
10 製剤中の有効成分の確認試験法	5	15 その他の注意	18
11 製剤中の有効成分の定量法	5	16 その他	18
12 力価	5	IX. 非臨床試験に関する項目	
13 混入する可能性のある夾雑物	5	1 薬理試験	19
14 治療上注意が必要な容器に関する情報	6	2 毒性試験	19
15 刺激性	6	X. 管理的事項に関する項目	
16 その他	6	1 規制区分	21
V. 治療に関する項目		2 有効期間又は使用期限	21
1 効能又は効果	7	3 貯法・保存条件	21
2 用法及び用量	7	4 薬剤取扱い上の注意点	21
3 臨床成績	7	5 承認条件等	21
		6 包装	21

7	容器の材質	21
8	同一成分・同効薬	21
9	国際誕生年月日	22
10	製造販売承認年月日及び 承認番号	22
11	薬価基準収載年月日	22
12	効能又は効果追加、用法及び 用量変更追加等の年月日 及びその内容	22
13	再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	22
14	再審査期間	22
15	投薬期間制限医薬品に関する 情報	22
16	各種コード	22
17	保険給付上の注意	22
XI. 文献		
1	引用文献	23
2	その他の参考文献	23
XII. 参考資料		
1	主な外国での発売状況	23
2	海外における臨床支援情報	23
XIII. 備考		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

整形外科領域における各種疼痛性・炎症性疾患の治療に際しては、主として非ステロイド性鎮痛・消炎剤が経口的に用いられ、顕著な効果をあげている。

ゼポラス[®]テープ20mg、ゼポラス[®]テープ40mgの有効成分フルルビプロフェンは、強力なプロスタグランジン合成阻害作用を有するフェニルプロピオン酸系の非ステロイド性鎮痛・消炎剤で、従来から経口剤として整形外科領域をはじめとする各種疼痛性疾患に広く使用されている。しかし、一般に非ステロイド性鎮痛・消炎剤は、内服することによって、胃腸障害をはじめとする全身性副作用を発現する点で問題があり、その使用に際しては細心の注意が必要とされている。ゼポラス[®]テープ20mg、ゼポラス[®]テープ40mgは、フルルビプロフェンを貼付剤として用いることにより、炎症局所への直接効果を発揮させ、かつ、薬物の血中濃度を抑えて全身性副作用を軽減するとともに、持続的効果を示すことなどを目的に経皮吸収型鎮痛・消炎剤として開発したものである。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① フルルビプロフェンを含有する経皮吸収型鎮痛・消炎テープ剤です。
- ② 残存量試験において、フルルビプロフェン標準製剤との生物学的同等性が確認されています。
- ③ 強力な鎮痛・抗炎症作用を示します(ラット)。
- ④ 本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していません。なお、フルルビプロフェン貼付剤において承認時及び再審査終了時までには報告された副作用は、総症例 18,764 例中 326 例(1.74%)556 件でした。その主な症状は、癢痒 218 件(1.16%)、発赤 210 件(1.12%)、発疹 102 件(0.54%)等でした(再審査終了時)。重大な副作用として、「喘息発作の誘発(アスピリン喘息)」が報告されています。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゼポラステープ 20mg

ゼポラステープ 40mg

(2) 洋名

ZEPOLAS TAPE 20mg

ZEPOLAS TAPE 40mg

(3) 名称の由来

ze(是)とpole(最高)とas(ラテン語接尾語)を合成しzepolasと命名された。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

フルルビプロフェン(JAN)

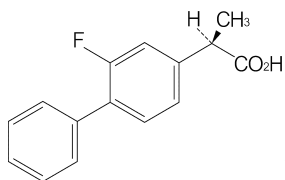
(2) 洋名(命名法)

Flurbiprofen(JAN, INN)

(3) ステム

-profen(INN-The use of stems)

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₅H₁₃FO₂

分子量: 244.26

5. 化学名(命名法)

(2*RS*)-2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)propanoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

7. CAS 登録番号

5104-49-4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、わずかに刺激性のにおいがある。

(2) 溶解性

メタノール、エタノール(95)、アセトン又はジエチルエーテルに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

極めて低い。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:114~117°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa:3.78

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

UV吸収 λ max: 248nm

276nm(エタノール(95)中)

エタノール(95)溶液(1→50)は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

性状、乾燥減量、含量および薄層クロマトグラフィーによる分解物の検出試験を行った。

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	2年3ヵ月	シャーレ(開封)	変化なし。分解物は認められない。
20°C、70%RH	2年3ヵ月	シャーレ(開封)	変化なし。分解物は認められない。
40°C、80%RH	3ヵ月	シャーレ(開封)	変化なし。分解物は認められない。
40°C、90%RH	1ヵ月	シャーレ(開封)	変化なし。分解物は認められない。
50°C、50%RH	1ヵ月	シャーレ(開封)	変化なし。分解物は認められない。
60°C	1ヵ月	透明ガラス瓶(気密)	変化なし。分解物は認められない。
紫外線照射	3ヵ月	シャーレ(開封)	変化なし。分解物は認められない。

3. 有効成分の確認試験法

日局「フルルビプロフェン」の確認試験法に準ずる。

4. 有効成分の定量法

日局「フルルビプロフェン」の定量法に準ずる。

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

区分:貼付剤

規格:ゼポラステープ 20mg : 1枚 7cm×10cm(膏体 0.89g/70cm²)中に
日本薬局方フルルビプロフェン 20mg を含有する。

ゼポラステープ 40mg : 1枚 10cm×14cm(膏体 1.78g/140 cm²)中に
日本薬局方フルルビプロフェン 40mg を含有する。

性状:わずかに特異な芳香を有する微黄色～黄色の膏体を支持体に均一に展延した貼付剤で、
膏体面をライナーで被覆したものである。

(3) 製剤の物性

粘着力:40g以上(プローブタック法)

(4) 識別コード

ゼポラステープ 20mg:MZ-ZEPT20

ゼポラステープ 40mg:MZ-ZEPT40

(5) pH、浸透圧、粘度、比重、安定な pH 域等

該当資料なし

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

ゼポラステープ 20mg:

1枚 7cm×10cm(膏体 0.89g/70cm²)中に日本薬局方フルルビプロフェン 20mg を含有する。

ゼポラスパップ 40mg:

1枚 10cm×14cm(膏体 1.78g/140cm²)中に日本薬局方フルルビプロフェン 40mg を含有する。

(2) 添加物

メントール、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリブテン、テルペン樹脂、ジブチルヒドロキシトルエン、流動パラフィン、その他2成分を含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調整法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

1) 長期保存試験¹⁾

[ゼポラステープ 20mg]

保存状態	保存期間	保存形態	結 果
25℃、 60%RH	36 カ月	アルミ	いずれの試験結果も規格の範囲内であった。

[ゼポラステープ 40mg]

保存状態	保存期間	保存形態	結 果
25℃、 60%RH	36 カ月	アルミ	いずれの試験結果も規格の範囲内であった。

2) 加速試験²⁾

[ゼポラステープ 20mg]

保存状態	保存期間	保存形態	結 果
40℃、 75%RH	6 カ月	アルミ	いずれの試験結果も規格の範囲内であった。

[ゼポラステープ 40mg]

保存状態	保存期間	保存形態	結 果
40℃、 75%RH	6 カ月	アルミ	いずれの試験結果も規格の範囲内であった。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 1) フルルビプロフェンの確認試験: 薄層クロマトグラフィーにより確認する。
- 2) フッ素の確認: 呈色反応により確認する。

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

2-(4-ビフェニル)プロピオン酸など

14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

特になし

15. 刺激性

損傷皮膚及び粘膜、湿疹または発疹の部位に使用すると、皮膚刺激を招くことがある。

[48時間閉塞貼付皮膚刺激性試験]

皮膚所見の判定結果を基に皮膚刺激指数(SI)を算出した結果、ゼポラステープ 20mg で 6.5 であり、「安全品」と評価された。なお、陰性対照として使用した日局白色ワセリンの皮膚刺激指数(SI)が 0.0 で「安全品」と評価されたことから、今回実施した試験の妥当性が確認された。

以上の結果から、ゼポラステープ 20mg は、ヒト皮膚適用製剤として、刺激性が低く、安全な製剤であることが確認された。

16. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 効能又は効果

下記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

(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意

特になし

2. 用法及び用量

1日2回、患部に貼付する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

【参考；ゼポラスパップ 40mg のデータ】

- 1) 変形性関節症を対象としたフルビプロフェン錠との二重盲検比較臨床試験の結果、改善度及び有用度において同等であり、本剤の改善率(中等度改善以上)は57.8%(52例/90例)であった。³⁾
- 2) 肩関節周囲炎を対象とした基剤との二重盲検比較臨床試験の結果、本剤の改善度及び有用度は基剤より有意に優れ、その改善率(中等度改善以上)は64.0%(48例/75例)であった。⁴⁾
- 3) 腱・腱鞘炎、腱周囲炎を対象とした本剤の単独投与による一般臨床試験の結果、改善率(中等度改善以上)は64.7%(44例/68例)であった。⁵⁾
- 4) 上腕骨上顆炎(テニス肘等)を対象とした本剤の単独投与による一般臨床試験の結果、改善率(中等度改善以上)は59.3%(32例/54例)であった。⁵⁾
- 5) 筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛をそれぞれ対象としたイブプロフェン錠との二重盲検比較臨床試験の結果、改善度及び有用度において同等であり、本剤の改善率(中等度改善以上)はそれぞれ75.0%(33例/44例)、80.7%(67例/83例)であった。^{6),7)}

	承認時迄の調査における改善度(中等度改善以上)
変形性関節症	57.8% (52/90) 二重盲検比較試験
肩関節周囲炎	64.0% (48/75) 二重盲検比較試験
腱・腱鞘炎、腱周囲炎	64.7% (44/68) 一般臨床試験
上腕骨上顆炎	59.3% (32/54) 一般臨床試験
筋肉痛	75.0% (33/44) 二重盲検比較試験
外傷後の腫脹・疼痛	80.7% (67/83) 二重盲検比較試験

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

- 1) 無作為化並行用量反応試験
該当資料なし
- 2) 比較試験(二重盲検試験等)
該当資料なし
- 3) 安全性試験
該当資料なし
- 4) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)
該当資料なし
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イブプロフェン、ケトプロフェン等の非ステロイド性鎮痛消炎剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：適用部直下の皮膚、皮下組織、筋肉、関節組織。⁸⁾

作用機序：主として炎症部位のPGE₂の合成阻害による。⁹⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 鎮痛作用¹⁰⁾

炎症足圧痛刺激抑制試験

[試験方法]

ランダルセリット法に準じて試験を行った。ラット(Wistar/ST系, 雄性, 5週齢, 体重109g~137g, 1群10匹)の右後肢足蹠部に、2.0cm×3.5cm (7.0cm², 薬物含有量: 2.0mg)に裁断したゼポラステープ及びゼポラステープ基剤を貼付した。貼付3時間後に除去し、同足蹠皮下に起炎剤として10%ドライイースト-生理食塩水懸濁液を0.1mL投与して炎症を惹起した。炎症惹起2, 3及び4時間後に右後肢足の疼痛閾値を測定し、鎮痛係数を算出した。なお、無処置対照群として薬剤貼付以外同様の処置を施した。

[結果]

ゼポラステープ群と無処置対照群及びゼポラステープ基剤群の間には有意な差が認められた(図1)。ゼポラステープ群の鎮痛係数は1.7であり、ゼポラステープは強い鎮痛効果を示した。

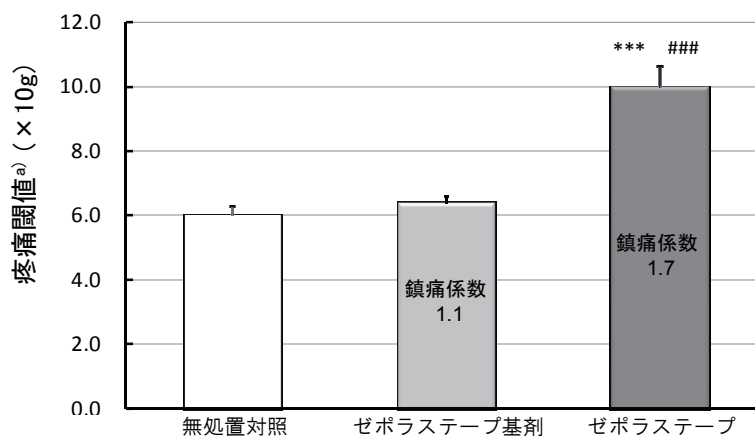


図1 ゼポラステープの鎮痛効果

***: P<0.001 ; 無処置対照群に対する有意差 (Tukey 多重比較検定)

###: P<0.001 ; ゼポラステープ基剤群に対する有意差 (Tukey 多重比較検定)

Mean±S.E., n=10

a): 2, 3, 4時間後の疼痛閾値の和

2) 抗炎症作用¹⁰⁾

① カラゲニン足蹠浮腫抑制試験

[試験方法]

ラット(Wistar/ST系, 雄性, 5週齢, 体重135g~175g, 1群10匹)の右後肢足蹠部に2.0cm×3.5cm(7.0cm², 薬物含有量: 2.0mg)に裁断したゼポラステープ及びゼポラステープ基剤を貼付した。貼付3時間後に除去し、同足足蹠皮下に起炎剤として1%カラゲニン-生理食塩水懸濁液を0.1mL投与して炎症を惹起した。炎症惹起3, 4及び5時間後に右後肢足の足容積を測定した。なお、無処置対照群として薬剤貼付以外同様の処置を施した。

[結果]

ゼポラステープ群はカラゲニン投与3時間後より5時間後までゼポラステープ基剤群や無処置対照群に対し、有意な浮腫抑制作用を示した(図2)。ゼポラステープ群の浮腫抑制率は43~47%であり、強い抗炎症効果を示した。

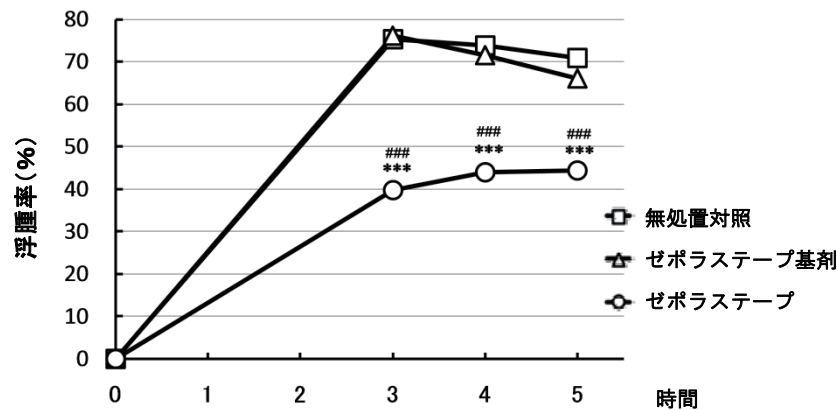


図2 カラゲニン足蹠浮腫に対するゼポラステープの効果

***: P<0.001 ; 無処置対照群に対する有意差 (Tukey 多重比較検定)
 ###: P<0.001 ; ゼポラステープ基剤群に対する有意差 (Tukey 多重比較検定)
 Mean±S.E., n=10

② 肉芽腫形成抑制試験

[試験方法]

ラット(Wistar/ST系, 雄性, 5週齢, 体重156g~196g, 1群10匹)の両側肩甲骨部皮下に綿球(重量約30mg)を各1個挿入した。ゼポラステープ(2.5cm×2.5cm, 6.25cm², 薬物含有量: 1.8mg)及びゼポラステープ基剤を、1日1回(2枚/ラット)貼付後、約24時間毎に薬剤を貼り替えて7日間連続して貼付した。なお、無処置対照群として薬剤貼付以外同様の処置を施した。綿球埋没日を0日目とし、7日目に綿球を取り巻いている肉芽組織を摘出し、乾燥重量を測定した。

[結果]

ゼポラステープ群はゼポラステープ基剤群や無処置対照群に対し、有意な肉芽腫形成抑制作用を示した(図3)。ゼポラステープ群の肉芽腫形成抑制率は31.4%であり、強い抗炎症効果を示した。

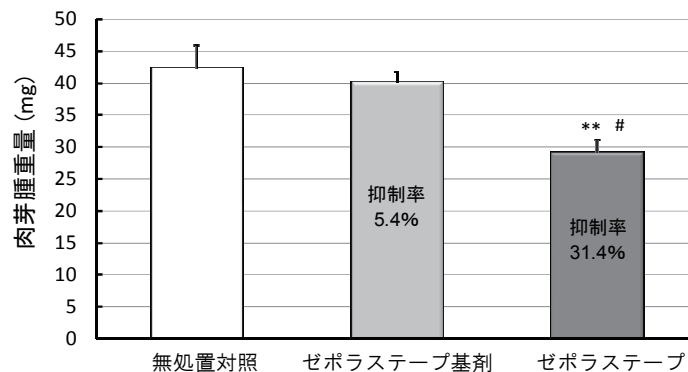


図3 肉芽腫形成に対するゼポラステープの効果

** : P<0.01 ; 無処置対照群に対する有意差 (Tukey 多重比較検定)
 # : P<0.05 ; ゼポラステープ基剤群に対する有意差 (Tukey 多重比較検定)
 Mean±S.E., n=10

③ アジュバント関節炎抑制試験

[試験方法]

ラット(Lewis系, 雄性, 5週齢, 体重133g~158g, 1群10匹)の左後肢足蹠皮内にアジュバントを投与し、投与16日目より2.0cm×3.5cm(7.0cm², 薬物含有量: 2.0mg)に裁断したゼポラステープ及びゼポラステープ基剤を右後肢足蹠部に1日6時間、連続7日間貼付した。なお、無処置対照群として薬剤貼付以外同様の処置を施した。

[結果]

アジュバント投与後の右後肢の浮腫率の結果を図4に示した。無処置対照群では16日目以降22日目まで関節炎が持続していた。ゼポラステープ基剤群では無処置対照群よりも若干高い浮腫率で推移し、浮腫抑制効果は認められなかった。一方、ゼポラステープ群では薬剤適用2日目より有意な抑制効果を示した。経日的に浮腫率が低下し、22日目では無処置対照群に対する浮腫抑制率は約55%であり、強い抗炎症効果を示した。

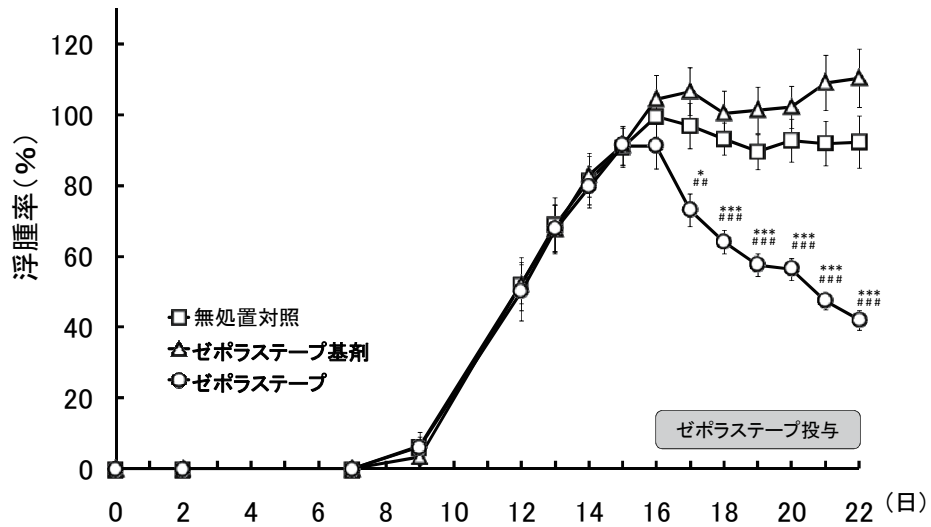


図4 アジュバント関節炎に対するゼポラステープの効果

* : P<0.05, ***: P<0.001; 無処置対照群に対する有意差 (Tukey 多重比較検定)
: P<0.01, ###: P<0.001; ゼポラステープ基剤群に対する有意差 (Tukey 多重比較検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移、測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

直接患部局所に作用するものであるため、該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

【参考；ゼポラスパップ 40mg のデータ】

貼付後 13.8 時間

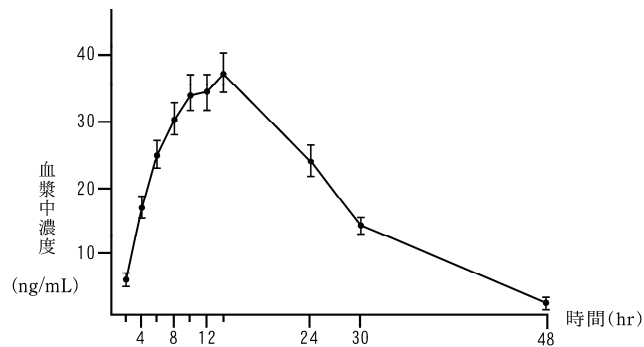
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

【参考；ゼポラスパップ 40mg のデータ】

[単回貼付]

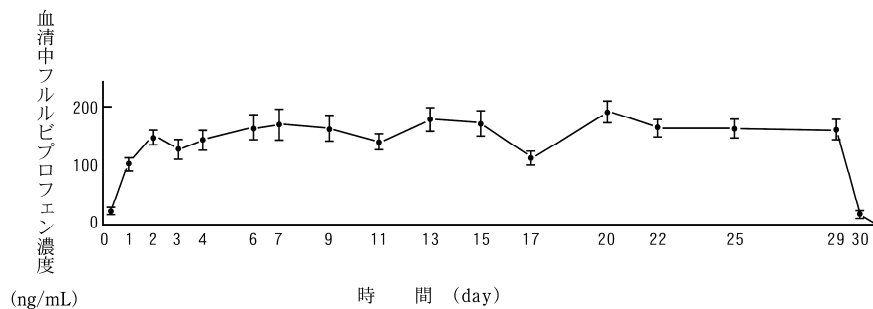
ヒトの健常皮膚に 14 時間貼付したときの血中濃度は、13.8 時間で最高(38.5ng/mL)となり、半減期は 10.4 時間であった。^{8),11)}



単回貼付後の血漿中フルルビプロフェン濃度（各値は 10 例の平均±SE）

[29 日間反復貼付]

ヒトの健常皮膚に 12 時間ごと、1 日 2 回、29 日間反復貼付したときの血中濃度は、4 日以後貼付終了の 29 日までほぼ安定していた。¹²⁾



反復貼付時の血清中フルルビプロフェン濃度（各値は 13 例の平均±SE）

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
該当資料なし
- (6) 分布容積
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収

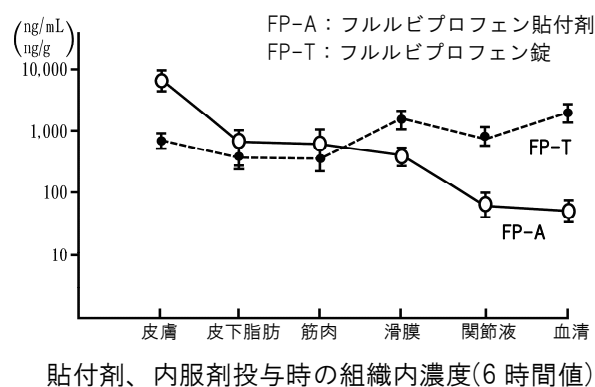
フルルビプロフェンは皮膚から直接吸収され、軟組織の深部へと分布しながら血中へ移行する。^{8),11)}

4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液-胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし

【参考；ゼポラスパップ 40mg のデータ】

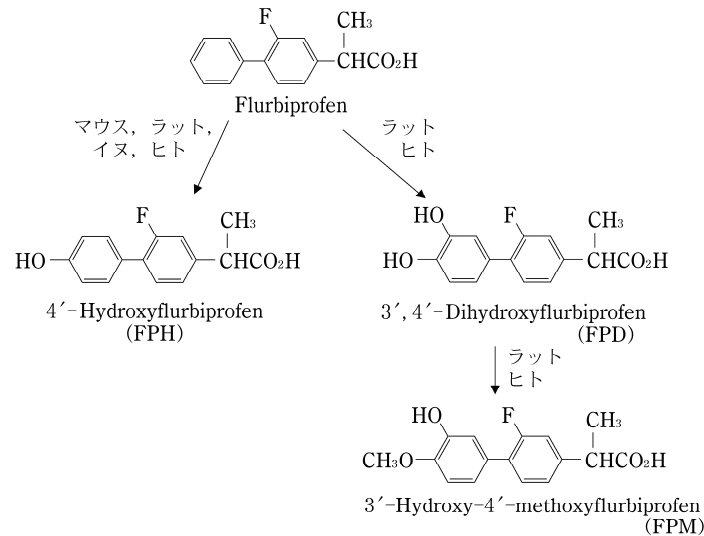
変形性膝関節症等整形外科疾患患者に適用した場合の薬物の組織移行性を、同量のフルルビプロフェン(40mg)経口投与の場合と比較した結果、両剤の6時間値をもって測定した皮下脂肪及び筋肉内濃度はほぼ等しいことが認められた。⁸⁾



5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

フルルビプロフェンはビフェニル基の水酸化による 4'-hydroxy 体(FPH)及び 3',4'- dihydroxy 体 (FPD)の生成並びに FPD の水酸基のメチル化による 3'-hydroxy-4'-methoxy 体(FPM)の生成によって代謝される。代謝物の薬理活性は未変化体より低い。¹¹⁾



フルルビプロフェンの主代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

尿中¹¹⁾

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には使用しないこと)

- (1) 本剤又は他のフルルビプロフェ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 [喘息発作を誘発することがある。]

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・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

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

[気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息の患者も含まれており、それらの患者では喘息発作を誘発することがある。]

6. 重要な基本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、観察を十分に行い、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

【参考；ゼポラスパップ 40mg のデータ】

総症例 18,764 例中、副作用が認められたのは 326 例(1.74%)556 件で、その主なものは痒痒 218 件(1.16%)、発赤 210 件(1.12%)、発疹 102 件(0.54%)等であった。(ゼポラス再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシー（頻度不明^注）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、悪寒、冷汗、呼吸困難、四肢しびれ感、血圧低下、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

注：自発報告のため頻度不明

- 薬剤性のアナフィラキシー反応とは、医薬品（治療用アレルゲンなども含む）などに対する急性の過敏反応により、医薬品投与後通常 5～30 分以内で、蕁麻疹などの皮膚症状、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状が、同時または引き続いて複数臓器に現れることをいう。さらに、血圧低下が急激に起こり意識障害等を呈することをアナフィラキシー・ショックと呼び、この状態は生命の維持上危険な状態である。

アナフィラキシーの主な症状

消化器症状	胃痛、吐き気、嘔吐、下痢など
眼症状	視覚異常、視野狭窄など
呼吸器症状	唸声、鼻閉塞、くしゃみ、咽喉頭の痒痒感、胸部の絞やく感、犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなど
循環器症状	頻脈、不整脈、血圧低下など
神経関連症状	不安、恐怖感、意識の混濁など

- 本剤使用中に上記の兆候が現れた場合、ただちに使用を中止する。血圧測定、動脈血酸素分圧濃度測定を行いつつ、血管確保、心電図モニター装着、酸素投与、気道確保の準備を行う。

平成 20 年 3 月 厚生労働省発行「重篤副作用疾患別対応マニュアルーアナフィラキシー」より

2) 喘息発作の誘発(アスピリン喘息)

喘息発作(頻度不明^注)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。なお、本剤による喘息発作の誘発は、貼付後数時間で発現している。

注：自発報告のため頻度不明

- アスピリン喘息は、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)等により発作が引き起こされる喘息で、やや女性に多く、ほとんどが 20 歳代後半から 50 歳代前半に発症する。鼻・副鼻腔疾患の合併頻度が著しく高いことが特徴で、NSAIDs による過敏症の既往と臨床像からアスピリン喘息の可能性を考えることが予防にとって極めて重要となる。
- NSAIDs 使用後数時間は急速に症状が悪化しやすいので、本剤使用中に乾性ラ音、喘鳴、呼吸困難感等の症状が発現した場合、ただちに使用を中止し、迅速な対応が必要である。

平成 18 年 11 月 厚生労働省発行

「重篤副作用疾患別対応マニュアルー非ステロイド抗炎症薬による喘息発作」より

(3) その他の副作用

	頻度不明
皮膚 ^注	掻痒、発赤、発疹、かぶれ、ヒリヒリ感等

注:これらの症状が強い場合は使用を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常(副作用として)一覧

該当資料なし

【参考;ゼポラスパップ 40mg のデータ】

承認時迄の調査 1,610 例及び市販後使用成績調査 17,154 例、総症例 18,764 例について安全性に関する検討を行った結果、副作用が認められたのは 326 例(1.74%)556 件でその主なものは掻痒 218 件(1.16%)、発赤 210 件(1.12%)、発疹 102 件(0.54%)等であった。

対 象	調査時期		
	承認時迄の調査	使用成績調査	合計
調査総症例数	1,610	17,154	18,764
副作用発現症例数	55	271	326
副作用発現件数	76	480	556
副作用発現症例率(%)	3.42	1.58	1.74

副作用の種類		副作用発現件数(%)		
		承認時迄の調査	使用成績調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	掻 痒	23 (1.43)	195 (1.14)	218 (1.16)
	発 赤	20 (1.24)	190 (1.11)	210 (1.12)
	発 疹	14 (0.87)	88 (0.51)	102 (0.54)
	かぶれ	12 (0.75)	2 (0.01)	14 (0.07)
	疼 痛	1 (0.06)	2 (0.01)	3 (0.02)
	皮膚炎	3 (0.19)	—	3 (0.02)
	ヒリヒリ感	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.02)
	水 疱	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)
	皮下出血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
合 計		76 (4.72)	480 (2.80)	556 (2.96)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 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には使用しないこと。
- 2) アスピリン喘息又はその既往歴のある患者には使用しないこと。
- 3) ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、症状があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 喘息発作を誘発することがあるので、喘鳴等の初期症状が発現した場合は使用を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への使用

高齢者では、貼付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、授乳婦等への使用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

11. 小児等への使用

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

使用部位

- (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。

保存時

- (1) 保存に際しては、直射日光や高温の場所を避けること。
- (2) 使用残りの薬は、袋に戻し、密封して保存すること。
- (3) 汗をかいたり、皮膚がぬれているときは、よくふき取ってから使用すること。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

項目		動物	投与方法	投与量及び作用
中枢神経系	自発運動	マウス	腹腔内	10mg/kg で影響なく、100mg/kg で、自発運動の抑制と鎮静症状を示した。
	脳波	ウサギ	腹腔内	50mg/kg で影響を認めないが、100mg/kg で一過性の除波をみた。
			経口	100mg/kg で変化なし。
呼吸・循環器系	呼吸・血圧・血流量・心拍数・心電図	ウサギ	静脈内	100mg/kg で変化なし。
			腹腔内	100mg/kg で一過性の呼吸抑制、血圧低下、血流の減少、心拍数の減少をみた。
平滑筋・その他	消化管輸送能	マウス	腹腔内	100mg/kg で影響なし。
	生体位子宮の自動運動	ラット	静脈内	0.1mg/kg ではほとんど影響はないが1mg/kg で半数に収縮頻度の減少をみた。
	血液凝固能	ラット	経口	20mg/kg 7日間連続投与で影響なし。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

[LD₅₀14日間値]

動物種(性別)		経口	静脈内	皮下	腹腔内
マウス (dd)	雄	640 mg/kg	385 mg/kg 以上	550 mg/kg	—
	雌	800 mg/kg	385 mg/kg 以上	658 mg/kg	—
ラット (wistar)	雄	140 mg/kg	—	140 mg/kg	160 mg/kg
	雌	140 mg/kg	—	100 mg/kg	108 mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

(貼付剤) : 該当資料なし

2) 慢性毒性

(ラット経口)¹³⁾: フルルビプロフェン 1, 5, 10mg/kg を6カ月間投与した結果10mg/kg 投与群に軟便、下痢、貧血、発育障害などの毒性症状と胃・小腸のびらん・潰瘍などが認められ、5mg/kg 投与群での病変は少数であり、1mg/kg 投与群では毒性は認められなかった。

(貼付剤) : 該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

1) 催奇形性の有無(ラット・ウサギ, 経口)¹⁴⁾

ラットに 1, 5, 10mg/kg、ウサギに 2.5, 5, 10mg/kg を妊娠中に投与した試験で 5, 10mg/kg 投与群ラットに化骨遅延がみられたが催奇形性はなかった。また、ウサギでは各用量とも影響はなく催奇形成は認められなかった。

2) 妊娠前及び妊娠期間投与試験(ラット, 経口)¹⁵⁾

5mg/kg を雌雄に交配前後にわたって投与した試験で交配率は低下したが、妊娠率に影響はみられなかった。胚仔に催奇形性はみられず産仔の発育にも影響はみられなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット, 経口)¹⁵⁾

1, 2.5, 5mg/kg を投与した試験で 2.5, 5mg/kg 群で母体の死亡衰弱による産仔の死亡例がみられたが、生後 1 週間以後の産仔には影響はなかった。

4) (貼付剤): 該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1) 皮膚一次刺激性試験

ウサギ皮膚一次刺激性試験において、正常及び損傷皮膚のいずれにおいても Draize の基準における明らかな紅斑は全く観察されなかった。

2) 光毒性試験

該当資料なし

【参考；ゼポラスパップ 40mg のデータ】

ウサギの光毒性試験の結果、非貼付部と同程度の日焼け症状が認められた以外には、異常が認められなかった。

3) 身体依存性試験(ラット, 経口)¹⁶⁾

モルヒネ依存ラットを用いた試験で身体依存性形成は現れず、また、モルヒネによる代用性もみられなかった。

4) 抗原性試験¹⁷⁾

該当資料なし

【参考；ゼポラスパップ 40mg のデータ】

ヒト、モルモットの血清について PCA 反応、沈降反応免疫グロブリンの定量などを調べたが抗原性はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:規制区分なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存(遮光した気密容器に保存)

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

- 1) 遮光した気密容器に保存
- 2) 室温保存

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

- 1) 開封後は開封口のチャックをきちんとしめること。
- 2) 高温、直射日光を避けて保管すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ゼポラステープ 20mg : 140枚(7枚×20袋)
840枚(7枚×120袋)
ゼポラステープ 40mg : 140枚(7枚×20袋)
700枚(7枚×100袋)

7. 容器の材質

アルミニウムをベースとした複合フィルム

8. 同一成分・同効薬

[同一成分薬]

ヤクバンテープ 20mg・40mg・60mg、ファルケンテープ 20mg・40mg、フループテープ 20・40

[同効薬]

インドメタシン含有 : カトレップテープ 35mg・70mg、セラスターテープ 70

ケトプロフェン含有 : モーラステープ 20mg・L40mg、タッチロンテープ 20・40

フェルビナク含有 : セルタッチテープ 70、スミルテープ 35mg・70mg

ジクロフェナクナトリウム含有 : ボルタレンテープ 15mg・30mg、ナゴールテープ 15mg・L30mg

ロキソプロフェンナトリウム含有: ロキソニンテープ 50mg・100mg

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日:2008年3月14日

承認番号:ゼポラステープ 20mg 22000AMX01242000

ゼポラステープ 40mg 22000AMX01244000

11. 薬価基準収載年月日

2008年7月4日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

投与日数制限医薬品に該当しない

16. 各種コード

販売名	包装	HOT 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ゼポラステープ 20mg	140枚(7枚×20袋)	118775501	2649732S3043	620008249
	840枚(7枚×120袋)	118775501		
ゼポラステープ 40mg	140枚(7枚×20袋)	118776201	2649732S2047	620008250
	700枚(7枚×100袋)	118776201		

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 三笠製薬株式会社:安定性(長期保存試験)に関する資料-社内資料
- 2) 三笠製薬株式会社:ゼポラステープ 20mg 及び 40mg の安定性試験-加速試験-社内資料
- 3) 塩川優一ほか:炎症, 7(2)203~211(1987)
- 4) 青木虎吉ほか:炎症, 9(4)335~344(1989)
- 5) 小松原良雄ほか:医学と薬学, 21(4)761~769(1989)
- 6) 青木虎吉ほか:医学と薬学, 20(6)1615~1625(1988)
- 7) 青木虎吉ほか:炎症,9(3)255~262(1989)
- 8) 菅原幸子ほか:Therapeutic Research,6(1)289~294(1987)
- 9) 舛本省三ほか:日本薬理学雑誌, 72,1025~1031(1976)
- 10) 三笠製薬株式会社:薬効薬理に関する資料
- 11) 三笠製薬株式会社:貼付時の体内動態に関する資料
- 12) 三笠製薬株式会社:反復貼付時の血清中薬物濃度に関する資料
- 13) 森時弘敬ほか:基礎と臨床, 9(11)2641~2693(1975)
- 14) 吉中一朗ほか:基礎と臨床, 10(8)1890~1915(1976)
- 15) 吉中一朗ほか:薬理と治療, 4(9)2187~2223(1976)
- 16) 齊藤勝弘ほか:薬理と治療, 4(8)1943~1950(1976)
- 17) 真銅恒一ほか:基礎と臨床, 12(1)22~31(1978)

2. その他の参考文献

(財)日本医薬情報センター 重篤副作用疾患別対応マニュアル

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

XIII. 備考

その他関連資料



三笥製薬株式会社

東京都練馬区豊玉北2-3-1