

調査結果報告書

平成 22 年 9 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- [販売名] 別添 1 のとおり
[一般名] ケトプロフェン (外用)、ケトプロフェンを含有する一般用医薬品
[承認取得者] 別添 1 のとおり
[効能・効果] 別添 1 のとおり
[用法・用量] 別添 1 のとおり
[調査担当部] 安全第二部

II. これまでの経緯

1. 欧州における状況

ケトプロフェン外用剤は、昭和 53 年より欧州で広く販売され、現在、外傷 (捻挫、打撲等)、腱炎、小関節の変形性関節症、急性腰痛、静脈炎等の疾患に対する鎮痛・消炎の効能・効果で使用されている。フランスにおいては、ケトプロフェン外用剤 (フランスにおける剤型はゲル剤のみ) について、光線過敏症の重篤症例が多数報告され、過去に安全対策措置がなされているにも関わらず近年においても減少が認められないことから、平成 21 年 12 月 9 日、フランス国内におけるケトプロフェンゲル剤に対して回収が発表された¹。フランスでの決定を受け、欧州医薬品庁 (EMA) の医薬品委員会 (CHMP) が欧州全域におけるケトプロフェン外用剤 (ゲル剤、クリーム剤、スプレー剤等を含む) の有効性及び安全性の評価を行い、ベネフィットはリスクを上回るとする結論を平成 22 年 7 月 22 日に発表した²。CHMP においては、光線過敏症の副作用のほか、オクトクリレン (UV 吸収作用を有し、欧州ではサンスクリーン等の化粧品に含まれる化合物) とケトプロフェン外用剤との共感作について検討がなされ、新たな安全対策措置が取られることとなった。なおフランスでは回収発表後、製造販売業者が承認の継続を要望する裁判が行われ、最終的な判決まで回収措置が一時差し止めとされたため販売は継続されていたが³、CHMP での決定により正式に販売を継続することとなった。

なお米国では、ケトプロフェン外用剤は承認されていない。

2. 国内における状況

国内においては、ケトプロフェン外用剤は医療用医薬品として昭和 61 年よりゲル剤が販売され、

1 [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-de-presse/Suspension-d-autorisation-de-mise-sur-le-marche-des-gels-contenant-du-ketoprofene-communique/\(language\)/fr-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-de-presse/Suspension-d-autorisation-de-mise-sur-le-marche-des-gels-contenant-du-ketoprofene-communique/(language)/fr-FR)

2 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094975.pdf

3 <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information-Points-d-etape/Gel-Ketum-R-contenant-du-ketoprofene-suspension-de-la-decision-de-l-Afssaps-portant-sur-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche>

以降軟膏、パップ剤、ローション剤、クリーム剤、テープ剤が販売されている（平成 21 年度の各製品出荷量の合計は、ゲル剤約 7 千 5 百 kg、パップ剤約 6 億 9 千枚、ローション剤 7 万 4 千 kg、クリーム剤約 1 万 6 千 kg、テープ剤約 24 億枚。軟膏は 2009 年に販売終了されている）。光線過敏症については、国内症例の報告をもとに、平成 13 年 12 月に全製剤に紫外線の暴露による全身性の光線過敏症に関する注意喚起の改訂がなされた。また、平成 15 年 1 月には、本剤の交叉感作性に関する研究結果が報告され、フランスで措置がとられたことを受け、本邦においても本剤と交叉感作性を有する成分に関する注意喚起が追記された。

また、ケトプロフェン製剤は、平成 9 年より一般用医薬品としてもゲル剤、クリーム剤、ローション剤が販売され、現在第 2 類医薬品に分類されている。また、平成 18 年よりパップ剤が第 1 類医薬品として販売されている（平成 21 年度の一般用医薬品の出荷量は、ゲル剤約 160kg、ローション剤 480kg、クリーム剤約 160kg、パップ剤約 140 万枚）。一般用医薬品についても医療用医薬品と同様、光線過敏症及び交叉感作性を有する成分についての注意喚起がなされている。

以上、欧州及び国内における状況を受け、機構において、以下の内容について調査を行ったので結果を報告する。

III. 医薬品医療機器総合機構における調査

1. 欧州における安全性及び有効性の評価及び安全対策措置

CHMP の安全性の検討に際し、欧州各国の製造販売企業からケトプロフェン外用剤の副作用報告が提出され、コラポーターであるチェコが集計を行った。収集されたケトプロフェン外用剤の副作用報告数は 2248 例であり、うち 77% (1731 例) が器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に分類される副作用であり、そのうち光線過敏症の報告は 29% (506 例/1731 例) であった。コラポーターの集計では、光線過敏症の重篤性は示されなかったが、器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」に分類される副作用 1731 例のうち、重篤性が不明な 293 例を除く 1438 例中、487 例 (34%) が重篤とされた。なお、ラポーターであるフランスにより別途集計された欧州各国の主要な製造販売企業の製品の光線過敏症の症例数及び重篤症例数は以下の通り (表 1) であり、各企業間で副作用の発生傾向が異なる理由については、報告制度の違いや用法用量の違い等が製造販売企業から挙げられたが、CHMP の議論では理由は明確ではないとされた。

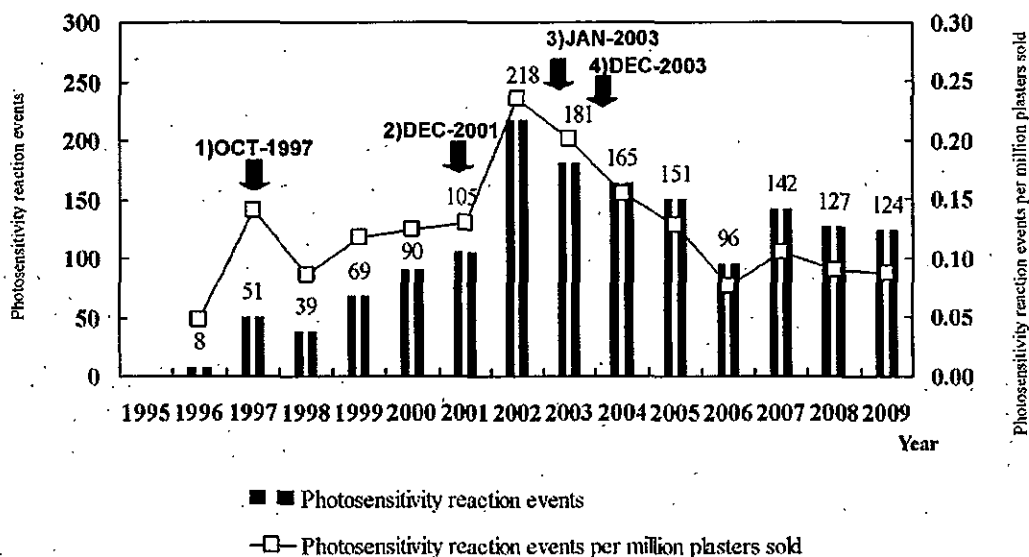
表 1. 欧州主要製販企業が提出した光線過敏症の重篤性

製造販売企業	剤型	症例数	重篤症例数	重篤症例数の割合
A 社	Gel	339	167	49.3%
B 社	Gel, Cream	108	22	20.4%
C 社	Gel, Cutaneous foam	18	NA	NA
D 社	Gel, Cream	23	NA	NA
E 社	Gel, Cream	16	8	50.0%
F 社	Gel	44	NA	NA

NA; No Answer

また、CHMP においては、ケトプロフェン外用剤の光線過敏症に対してどのような安全対策措置が効果的であるか検討され、欧州製販企業より日本での安全対策措置と光線過敏症の報告数の推移が提出された（図1）。日本では、平成13年に添付文書の光線過敏症に関する記載の改訂⁴、平成15年に本剤と交叉感作性を有する成分についての注意喚起の追記等の安全対策措置が行われているが、ラポーターであるフランスからは、措置後も継続して副作用報告が認められており、光線過敏症に対して日本で取られた安全対策措置についても、欧州諸国の状況と同様に、効果的であったと結論付けることは困難である旨コメントがあった。

図1. 日本におけるモーラステープ 20mg の光線過敏症報告数推移



- 1) 平成9年、添付文書に皮疹が全身に拡大する旨の追記
- 2) 平成13年、添付文書の光線過敏症に関する記載を全面的に改訂

4 添付文書の「使用上の注意」が以下のように改められた。

「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。

「重要な基本的注意」

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）を発現したことがある患者には使用しないこと。

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。

(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させるおそれがあるので、紫外線を透過させにくい色の衣服などを着用すること。また、使用後数日から数カ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。

「重大な副作用」

接触皮膚炎：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。

光線過敏症：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、使用後数日から数カ月を経過してから発現することもある。

- 3) 平成 15 年、本剤と交叉感作性を有する成分についての注意喚起の追記及び一次包装に光線暴露防止についてのピクトグラムの挿入
- 4) 平成 15 年、本剤（テープ剤）について組成からオキシベンゾンを除く変更

また CHMP では、ケトプロフェンとオクトクリレンとの共感作による光線過敏症について検討がなされた。オクトクリレンは UV 吸収作用を有する化合物であり、欧州では 1990 年代頃からサンスクリーンとして用いられているほか、光による変質を防ぐ目的で化粧品に広く含有されている。今般の検討に際し、欧州製造販売企業からは、オクトクリレンと光線過敏症との関連を示す文献が提出された^{5,6,7}。提出された文献からは、オクトクリレン自体が光線過敏症の原因となることが示唆されているばかりでなく、ケトプロフェンに対して光アレルギーを示す症例ではオクトクリレンに対しても光アレルギーを示す傾向が示唆された。

有効性については、ケトプロフェンと他の NSAIDs を比較した公表文献を基に評価された。評価された公表文献の内容は、それぞれ以下のようなものであった。

- ① Patel らの報告⁸によると、急性軟部組織損傷の患者 1575 例に対し、ケトプロフェンゲル剤、ピロキシカムゲル剤、ジクロフェナクゲル剤の有効性を比較した調査の結果、使用 5 日目における治療反応性はケトプロフェンゲル剤使用群（1048 例）で 74%、ピロキシカムゲル剤使用群（263 例）で 65%、ジクロフェナクゲル剤使用群（264 例）で 71%であり、ケトプロフェンゲル剤使用群における治療反応性はピロキシカムゲル剤使用群に対し有意に高かった。
- ② Moore らの報告⁹によると、急性及び慢性疼痛に対する外用 NSAIDs の有効性を評価した 86 の臨床試験（解析対象 10160 例）について解析した結果、NNT（number-needed-to-treat）はケトプロフェンで 2.6、フェルピナクで 3.0、イブプロフェンで 3.5、ピロキシカムで 4.2 であり、ケトプロフェンの NNT が他の外用 NSAIDs に比べ最も小さかった。
- ③ Mason らの報告¹⁰によると、急性疼痛に対する外用 NSAIDs の有効性を評価した 26 の臨床試験（解析対象 2853 例）についてメタ解析を行った結果、NNT（number-needed-to-treat）はケトプロフェンが 2.6、イブプロフェンが 4.1、フェルピナクが 4.0、ピロキシカムが 4.7、インドメタシンが 10 であり、ケトプロフェンの NNT が他の外用 NSAIDs に対し有意に小さかった。
- ④ Esparza らの報告¹¹によると、スポーツによる軽度の軟組織損傷の患者 223 例に対し、ケトプロフェンパッチ剤、ジクロフェナクゲル剤の有効性を比較した臨床試験の結果、使用 7 日目における VAS（Visual Analogue Scale）による痛み強度は、ケトプロフェンパッチ剤使用群（114 例）で 79%、ジクロフェナクゲル剤使用群（109 例）で 77%ベースラインから減少し、両群で同等の有効性が確認された。

以上の検討の結果、CHMP ではケトプロフェン外用剤に対し、重篤な光線過敏症のリスクは存在

5 C. Foti et al. *Current Pharmaceutical Design*, 2008, 14; 2833-2839

6 A. Bennassar et al. *Dermatology Online Journal*, 2009, 15; 14

7 M. Avenel-Audran et al. *Archives of Dermatology*, 2010, 146; 753-757

8 R. K. Patel et al. *Clinical Therapeutics*, 1996, 18; 497-507

9 R. A. Moore et al. *BMJ*, 1998, 316, 333-338

10 L. Mason et al. *BMC Family Practice*, 2004, 5, 1-9

11 F. Esparza et al. *British Journal Sports Medicine*, 2007, 41; 134-139

するものの、発現率は低く（欧州製販企業の算出では、100万人あたり-0.6から12.4）、適正な使用下におけるベネフィットはリスクを上回るとされた。また、欧州においては、ケトプロフェン外用剤が急性腰痛の効能を持つ唯一の外用NSAIDであることも踏まえ、医療用医薬品についての承認は取り消すべきではないとされた。しかし、①光線過敏症の発現が認められており、重篤化のおそれもあること、②オクトクリレンは欧州においてサンスクリーン及びその他の化粧品に広く用いられており、ケトプロフェン外用剤との共感作が示唆されていること、③光線過敏症のリスクを最小化するためには、本剤の適正な使用が必要であることから、以下の安全対策措置がなされることとなった。

- 1) 以下の内容を欧州各国のSPC (Summary of Product Characteristics)、PL (Package Leaflet) に共通して記載する。

「Contraindications」

- ・光線過敏症の既往歴のある患者
- ・ケトプロフェン、フェノフィブラート、チアプロフェン酸、アセチルサリチル酸、他のNSAIDに対して喘息、アレルギー性鼻炎の症状等の過敏症のある患者
- ・ケトプロフェン、チアプロフェン酸、フェノフィブラート、UV遮断剤、香水に対して皮膚アレルギーの既往歴のある患者
- ・治療中及び中止後2週間は、曇りの場合や、日光浴室でのUV照射も含め、日光暴露を避けること

「Special warnings and special precautions for use」

- ・製品を適用後は毎回十分に手を洗うこと
- ・オクトクリレン含有製品を併用時の皮膚症状を含め、何らかの皮膚症状が発現した場合は、すぐに治療を中止すること
- ・光線過敏症のリスクを避けるため、製品適用中及び中止後2週間は、衣服等により適用部位を覆うことを勧める

「Undesirable effects」

- ・発赤、掻痒、灼熱感などの局所の皮膚症状
- ・水疱やフリクテン性湿疹がまれに全身に拡大し、重篤化することがある
- ・過敏反応
- ・光線過敏症

- 2) 外箱や薬袋に、ピクトグラム及び以下の文言を追記

- ・治療中及び中止後2週間は、治療を行った部位を、日光浴室のUV照射を含め、日光（曇りの日でも）に当てないこと

- 3) 医療関係者、患者に対する光線過敏症のリスクの伝達
- 4) 一般用医薬品の販売の中止

また、これらの安全対策措置の効果について、3年後にCHMPにてレビューが行われることとされた。

2. 国内における安全性及び有効性の評価

(1) 医療用医薬品

国内では、ケトプロフェン外用剤による重篤な光線過敏症について副作用報告が集積したことから、平成 13 年に添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」に症状が全身に及ぶ重篤な光線過敏症に関する注意喚起が追記された。さらに、平成 15 年には、本剤の交叉感作性に関する研究結果が報告されたこと、また、フランスで措置がとられたことを受け、本邦においても「禁忌」の項に本剤と交叉感作性を有する成分（チアプロフェン酸、スプロフェン、フェノフィブラート及びオキシベンゾン）に対して既往歴のある患者についての注意喚起が追記された。

ケトプロフェン外用剤の全剤型の国内副作用は、昭和 61 年の販売以降平成 22 年 5 月まで、皮膚障害について 4252 例 4352 件（非重篤症例 4162 例 4256 件、重篤症例 90 例 96 件）報告があり、そのうち光線過敏症¹²は 2028 例 2028 件（非重篤症例 1981 例 1981 件、重篤症例 47 例 47 件）であった。各剤型ごとの光線過敏症の症例数及び重篤症例数を表 2 に示した。皮膚障害及び光線過敏症とも重篤症例の比率は約 2% であり、副作用報告制度が異なることから比較は困難であるものの、欧州における重篤症例の比率（皮膚障害のうち重篤例は 34%）よりも低かった。この理由については、人種差¹³や生活習慣の違いが考えられたが、光線過敏症の発現率を人種により比較した研究結果はなく、明確ではなかった。

表 2. 国内光線過敏症報告の重篤性

剤型	症例数	重篤症例数	重篤症例の割合
パップ	205	8	3.9%
テープ	1770	37	2.1%
ゲル	23	0	0%
ローション	22	1	4.5%
クリーム、軟膏	8	1	12.5%

また上述のように、国内販売数量の最も多い製品であるモーラステープ 20mg について、承認取得者は年度毎の光線過敏症の報告数、出荷数量（100 万枚）あたりの報告数を算出した（図 1）、その結果、安全対策措置後、国内副作用報告数は減少傾向にあるものの、近年においても一定数の報告が認められた。

また、健康保険組合のレセプトデータ（(株)日本医療データセンター提供）を用い、平成 17 年 1 月から平成 20 年 12 月の間にケトプロフェンまたは類薬（フルルビプロフェン、インドメタシン、

12 副作用 PT: 光線過敏症、光線過敏性反応、アレルギー性光線過敏性反応、光線性皮膚炎

13 人種ごとの皮膚のメラニン量は、黒人、アジア人、白人の順に多いとする報告 (T. J. Yoon et al. Analytical Biochemistry, 2003, 318; 260-269, T. Tadokoro et al. The Journal of Investigative Dermatology, 2005, 124; 1326-1332)、マウスについてメラニン量が少ないほど光線過敏症を起こしやすいとする報告 (Y. Tokura et al. Journal of Investigative Dermatology, 1993; 101; 673-678) がある。

フェルビナク)の外用剤が処方された症例における光線過敏症¹⁴の発現状況を比較した。その結果、ケトプロフェン外用剤の処方から2か月以内に光線過敏症の病名が付与された割合は0.05% (35例/65897例)、であり、フルルビプロフェン外用剤では0.03% (10例/32893例)、インドメタシン外用剤では0.05% (11例/20338例)、フェルビナク外用剤では0.02% (11例/50975例)であり、ケトプロフェン外用剤処方例における光線過敏症の割合は、類薬と比較して同程度かやや高かったが、大きな差は認められなかった。

なお、オクトクリレンについては国内においてもサンスクリーン等の化粧品に用いられており、機構は承認取得者にオクトクリレンの安全性に関連する国内文献等の提出を求めたが、現時点で関連する国内文献等は入手できなかった旨承認取得者は回答した。

有効性については、モーラスパップ30mgの再審査時(平成6年)に評価された市販後使用成績調査の結果から、市販後においても、承認時と同等の有効性が示されていた(表3)¹⁵。また他の剤型¹⁶(セクターゲル3%、セクターローション3%、セクタークリーム3%)についても、同様に市販後使用成績調査において承認時と同等の有効性が示されていた。

表3. モーラスパップ30mg再審査時の有効性

疾患名	調査時期	改善率% (症例数/症例数) [改善以上]	検定 (χ^2 検定)
変形性関節症	承認時	58.3% (342/587)	$P_0=0.9148$
	使用成績調査	57.9% (979/1691)	N.S.
肩関節周囲炎	承認時	55.7% (54/97)	$P_0=0.1484$
	使用成績調査	64.0% (324/506)	N.S.
腱・腱鞘炎、腱周囲炎	承認時	80.4% (37/46)	$P_0=0.6502$
	使用成績調査	76.0% (168/221)	N.S.
上腕骨上顆炎	承認時	77.8% (21/27)	$P_0=0.9484$
	使用成績調査	79.4% (112/141)	N.S.
筋肉痛	承認時	72.2% (135/187)	$P_0=0.6546$
	使用成績調査	74.1% (692/934)	N.S.
外傷後の腫脹・疼痛	承認時	82.3% (265/322)	$P_0=0.5977$
	使用成績調査	83.9% (490/584)	N.S.

N. S.; Not Significant

(2) 一般用医薬品

一般用医薬品については、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、パップ剤が販売されており、平

14 対象とした標準傷病名;日光過敏性皮膚炎、光接触皮膚炎、光線過敏症、多形日光疹、日光じんま疹 (ICD10 対応標準病名マスタ)

15 市販後使用成績調査は昭和63年3月から平成4年まで5136例を対象として実施され、改善率については、投与前と比較した全般改善度を下記の6段階で担当医が評価・判定し、著明改善と改善の合計の割合を改善率として算出された。
1.著明改善、2.改善、3.やや改善、4.不変、5.悪化、6.判定不能

16 モーラステープ20mgについては、再審査期間が設けられなかった。

成 9 年の発売以降平成 22 年 6 月まで、皮膚障害の副作用は全剤型合計 538 例 786 件（非重篤症例 536 例 784 件、重篤症例 2 例 2 件）報告があり、そのうち光線過敏症¹¹は 28 例 28 件（非重篤症例 26 例 26 件、重篤症例 2 例 2 件）であった。このうちパップ剤（オムニードケトプロフェンパップ）は第 1 類医薬品に分類されており、平成 18 年 4 月 1 日から平成 21 年 3 月 31 日まで市販直後調査が実施され、期間中に光線過敏症の副作用は 3 例（いずれも非重篤）報告された。

IV. 国内における今後の安全対策

以上のように、国外、国内における状況を調査した結果、機構は以下のように考える。

国内における医療用ケトプロフェン外用剤の光線過敏症の発現率は類薬と比べて高いものの大きな差異はなく、欧州での検討結果と比較して重篤症例の割合は少ないと考えられる。しかし、欧州と重篤症例の割合が異なる理由は明確ではなく、国内においても毎年一定数の光線過敏症の報告が継続的に認められていることから、光線過敏症については欧州と同様の注意喚起を行う必要があると考える。また、国内ではオクトクリレンとの共感作についての研究報告、副作用報告は認められていないが、オクトクリレンは国内の化粧品にも用いられており、予防的対策として、オクトクリレンとの共感作についても欧州と同様の注意喚起を行う必要があると考える。

一般用医薬品については、国内における光線過敏症の副作用報告数は少なく、現時点で販売を中止する状況にはないと考えられた。しかし、医療用医薬品についての検討結果を踏まえ、一般用医薬品についても、医療用と同様の注意喚起を追記する必要があると考える。また、一般用医薬品の安全対策として、承認取得者は以下を行うことを説明した。

1. 使用上の注意改訂についての販売店等への情報提供
2. 製品個装箱表示におけるピクトグラムのサイズ、位置等の変更
3. 光線過敏症の注意喚起についての消費者への情報提供

機構は、上記安全対策については適切であり、従来以上に消費者に浸透しやすい形で注意喚起を行う必要があると考える。

専門委員より、上記の安全対策の方針は適切であるとの意見が述べられた。

添付文書については、欧州改訂案では「ケトプロフェン、フェノフィブラート、チアプロフェン酸、アセチルサリチル酸、他の NSAID に対して喘息、アレルギー性鼻炎の症状等の過敏症のある患者」が禁忌とされているが、国内ではこれまで「アスピリン喘息又はその既往歴のある患者」を禁忌としている。国内でもアスピリン喘息以外の過敏症（皮膚や鼻の症状を含む）を禁忌に加えた場合、臨床において使用患者が制限されることが問題となる可能性が考えられたため、機構は NSAIDs 過敏症を欧州同様禁忌とする必要性について専門委員に意見を求めた。専門委員からは、アスピリン喘息以外の過敏症の既往歴のある患者で重度の副作用が起こる可能性は否定できないため、禁忌とすべきという意見と、アスピリン喘息以外の NSAIDs 過敏症の機序は不明な点が多く、また重篤な副作用の発現についても知られていないことから、禁忌とすべきではないという意見が述べられた。

機構は、以上の議論を踏まえ、医療用及び一般用のケトプロフェン外用剤について別添 2 の通り添付文書を改訂し、光線過敏症及びオクトクリレンとの共感作についての注意喚起を行うことが適切であると判断した。また NSAIDs 過敏症の既往歴を禁忌に加えることについては、NSAIDs 過敏症の既往

歴のある患者での重篤な過敏症の発現は否定できないものの発現傾向は明らかではなく、臨床における使用患者の制限について懸念する意見もあったことから、現時点では禁忌とはせず、引き続き情報収集を行い、慎重に検討することが適切と判断した。

V. 総合評価

機構は、医療用及び一般用のケトプロフェン外用剤について、別添 2 の通り添付文書の使用上の注意を改訂することが妥当であると判断した。

調査対象医薬品一覧

ケトプロフェン（外用）

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
セクターゲル 3% セクタークリーム 3% セクターローション 3%	久光製薬（株）	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	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。 パップ： 1日2回、患部に貼付する。
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%	ゼリア新薬工業（株）		
モーラスパップ 30mg モーラスパップ 60mg	久光製薬（株）		
ミルタックスパップ 30mg	ニプロパッチ（株）		
ケトプロフェンパップ 30mg 「日医工」	日医工ファーマ（株）		
タッチロンパップ 30 タッチロンパップ 60	救急薬品工業（株）		
ケトプロフェンパップ 30mg 「ラクール」 ケトプロフェンパップ 60mg 「ラクール」	三友薬品（株）		
ケトタックス	リンテック（株）		
パッペン K パップ 30mg	佐藤製薬（株）		
リフェロンテープ 30mg	沢井製薬（株）		

モーラステープ 20mg モーラステープ L40mg	久光製薬 (株)	下記疾患の慢性症状 (血行障害、筋痙縮、筋拘縮) を伴う場合の鎮痛・消炎 腰痛症 (筋・筋膜性腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、腰椎捻挫)、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) 関節リウマチにおける関節局所の鎮痛	1日1回患部に貼付する。
ライラテープ 20mg ライラテープ 40mg	帝國製薬 (株)		
フレストルテープ 20mg フレストルテープ 40mg	東和薬品 (株)		
パテルテープ 20 パテルテープ 40	大石膏盛堂 (株)		
ロマールテープ 20 ロマールテープ 40	ビオメディクス (株)		
タッチロンテープ 20 タッチロンテープ 40	救急薬品工業 (株)		
ケトプロフェンテープ 20mg 「日医工」 ケトプロフェンテープ 40mg 「日医工」	日医工ファーマ (株)		
レイナノンテープ 20mg レイナノンテープ 40mg	シオノケミカル (株)	下記疾患の慢性症状 (血行障害、筋痙縮、筋拘縮) を伴う場合の鎮痛・消炎 腰痛症 (筋・筋膜性腰痛症、	1日1回患部に貼付する。
ケトタックステープ ケトタックステープ L	東光薬品工業 (株)		

<p>ケトプロフェンテープ 20mg 「ラクール」 ケトプロフェンテープ 40mg 「ラクール」</p>	<p>三友薬品（株）</p>	<p>変形性脊椎症、椎間板症、腰 椎捻挫）、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）</p>	
-----------------------------------------------------------	----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------	--

ケトプロフェンを含む一般用医薬品

販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
イーパスゲル	高市製薬(株)	筋肉痛、腰痛、関節痛、腱鞘炎(手・手首の痛み)、打撲、捻挫、肘の痛み(テニス肘など)、肩こりに伴う肩の痛み	1日4回を限度として適量を患部に塗擦してください。
エパテックAゲル	ゼリア新薬工業(株)	筋肉痛、関節痛、腰痛、肩こりに伴う肩の痛み、肘の痛み(テニス肘など)、腱鞘炎(手・手首の痛み)、打撲、捻挫	ゲル、クリーム： 1日4回を限度として適量を患部に塗擦してください。
エパテックAクリーム			ローション： 1日4回を限度として適量を患部に塗布してください。
エパテックAローション			
オムニードケトプロフェンパップ	帝國製薬(株)	関節痛、腰痛、肩こりに伴う肩の痛み、肘の痛み(テニス肘など)、筋肉痛、腱鞘炎(手・手首の痛み)、打撲、捻挫	15歳以上：プラスチックフィルムをはがし、1日2回を限度として患部に貼付してください。 15歳未満：使用しないでください。

医療用ケトプロフェン外用剤（ゲル剤、クリーム剤、ローション剤）

現行	改訂案
<p>禁忌</p> <p>(1) 本剤また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）</p> <p>(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。〕</p> <p>(3) チアプロフェン酸、スプロフェン、フェノフィブラート及びオキシベンゾンに対して過敏症の既往歴のある患者〔<u>ケトプロフェンと交叉感作性を有することが知られており、本剤の使用によって過敏症を誘発するおそれがある。</u>〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤または本剤の成分により過敏症（紅斑、発疹・発赤、腫張、刺激感、そう痒等を含む）を発現したことがある患者には使用しないこと。</p> <p>(2) 接触皮膚炎また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）。</p> <p>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</p>	<p>禁忌</p> <p>(1) 本剤また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）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〔<u>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。</u>〕</p> <p>(4) <u>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〕</u></p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤または本剤の成分により過敏症（紅斑、発疹・発赤、腫張、刺激感、そう痒等を含む）を発現したことがある患者には使用しないこと。</p> <p>(2) 接触皮膚炎また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）。</p> <p>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</p>

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させ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、使用後数日から数カ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。

(3)~(5) 略

3. 副作用

(1) 重大な副作用

1)~2) 略

3) 接触皮膚炎

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。

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させ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、使用後数日から数カ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)~(5) 略

3. 副作用

(1) 重大な副作用

1)~2) 略

3) 接触皮膚炎

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

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、使用後数日から数カ月を経過してから発現することもある。

(ゲル剤、ローション剤)

7. 適用上の注意

(1) 使用部位：略

(2) 使用方法：密封包帯法で使用しないこと。

(クリーム剤)

7. 適用上の注意

使用部位：眼及び粘膜に使用しないこと。

4) 光線過敏症

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、使用後数日から数カ月を経過してから発現することもある。

(ゲル剤、ローション剤)

7. 適用上の注意

(1) 使用部位：略

(2) 使用方法：

1) 密封包帯法で使用しないこと。

2) 使用後、手をよく洗うこと。

(クリーム剤)

7. 適用上の注意

(1) 使用部位：眼及び粘膜に使用しないこと。

(2) 使用方法：使用後、手をよく洗うこと。

医療用ケトプロフェン外用剤（パップ剤、テープ剤）

現行	改訂案
<p>禁忌</p> <p>(1) 本剤また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）</p> <p>(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。〕</p> <p>(3) <u>チアプロフェン酸、スプロフェン、フェノフィブラート及びオキシベンゾンに対して過敏症の既往歴のある患者〔ケトプロフェンと交叉感作性を有することが知られており、本剤の使用によって過敏症を誘発するおそれがある。〕</u></p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤または本剤の成分により過敏症（紅斑、発疹・発赤、腫張、刺激感、そう痒等を含む）を発現したことがある患者には使用しないこと。</p> <p>(2) 接触皮膚炎また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）。</p> <p>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</p>	<p>禁忌</p> <p>(1) 本剤また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）</p> <p>(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。〕</p> <p>(3) <u>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。〕</u></p> <p><u>(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〕</u></p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤または本剤の成分により過敏症（紅斑、発疹・発赤、腫張、刺激感、そう痒等を含む）を発現したことがある患者には使用しないこと。</p> <p>(2) 接触皮膚炎また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）。</p> <p>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</p>

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りますので、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、本剤貼付部を衣服、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させ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、使用後数日から数カ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。

(3)~(5) 略

3. 副作用

(1) 重大な副作用

1)~2) 略

3) 接触皮膚炎

本剤貼付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

本剤の貼付部を紫外線に曝露することにより、強いそう痒を伴

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りますので、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、本剤貼付部を衣服、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させ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、使用後数日から数カ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。

(3)~(5) 略

3. 副作用

(1) 重大な副作用

1)~2) 略

3) 接触皮膚炎

本剤貼付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

本剤の貼付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、使用後数日から数カ月を経過してから発現することもある。

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、使用後数日から数カ月を経過してから発現することもある。

ケトプロフェンを含有する一般用医薬品

現行	改訂案
<p>してはいけないこと</p> <p>1. 次の人は使用しないでください</p> <p>(1) 本剤によるアレルギー症状（発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等を含む）を起こしたことがある人。</p> <p>(2) ぜんそくを起こしたことがある人。</p> <p>(3) 次の医薬品によるアレルギー症状（発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等）を起こしたことがある人。 チアプロフェン酸、スプロフェン、フェノフィブラート</p> <p>(4) 次の<u>添加物</u>によるアレルギー症状（発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等）を起こしたことがある人。 オキシベンゾン</p> <p>(5)、(6) 略</p> <p>2. (略)</p> <p>3. 本剤の使用中は、天候にかかわらず、戸外活動を避けるとともに、日常の外出時も本剤の塗擦部を衣服、サポーター等で覆い、紫外線に当てないでください。なお、塗擦**後も当分の間、同様の注意をしてください。（紫外線により、使用中又は使用後しばらくしてから重篤な光線過敏症があらわれることがあります。）</p> <p>4. (略)</p>	<p>してはいけないこと</p> <p>1. 次の人は使用しないでください</p> <p>(1) 本剤によるアレルギー症状（発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等を含む）を起こしたことがある人。</p> <p>(2) ぜんそくを起こしたことがある人。</p> <p>(3) 次の医薬品によるアレルギー症状（発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等）を起こしたことがある人。 チアプロフェン酸、スプロフェン、フェノフィブラート</p> <p>(4) 次の<u>成分を含む製品</u>（日焼け止め、香水等）によるアレルギー症状（発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等）を起こしたことがある人。 オキシベンゾン、<u>オクトクリレン</u></p> <p>(5) <u>光線過敏症を起こしたことがある人。</u></p> <p>(6) <u>妊婦又は妊娠していると思われる人。</u></p> <p>(7) <u>15歳未満の小児。</u></p> <p>2. (略)</p> <p>3. 本剤の使用中は、天候にかかわらず、戸外活動を避けるとともに、日常の外出時も本剤の塗擦部を衣服、サポーター等で覆い、紫外線に当てないでください。なお、塗擦**後も当分の間、同様の注意をしてください。（紫外線により、使用中又は使用後しばらくしてから重篤な光線過敏症があらわれることがあります。）</p> <p>4. (略)</p>

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
- (3) 薬や化粧品等によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

(1) 使用中又は使用後、次の症状があらわれた場合。

まれに重症化して発疹・発赤、かゆみ等の症状が全身に広がる場合があるので、次の症状があらわれた場合は直ちに使用を中止し、患部を遮光して医師の診療を受けてください。なお、使用後しばらくしてから症状があらわれることがあります。また、紫外線により症状があらわれたり、悪化したりすることがあります。

〔関係部位：症状〕

皮ふ（患部）：発疹・発赤、かぶれ、かゆみ、はれ、刺激感、水疱・ただれ、色素沈着、皮膚乾燥

まれに次の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

〔症状の名称：症状〕

ショック（アナフィラキシー）：使用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しき等があらわれる。

接触皮膚炎、光線過敏症：塗擦**部に強いかゆみを伴う発疹・発

相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
- (3) 薬や化粧品等によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

(1) 使用中又は使用後、次の症状があらわれた場合。

まれに重症化して発疹・発赤、かゆみ等の症状が全身に広がる場合があるので、次の症状があらわれた場合は直ちに使用を中止し、患部を遮光して医師の診療を受けてください。なお、使用後しばらくしてから症状があらわれることがあります。また、紫外線により症状があらわれたり、悪化したりすることがあります。

〔関係部位：症状〕

皮ふ（患部）：発疹・発赤、かぶれ、かゆみ、はれ、刺激感、水疱・ただれ、色素沈着、皮膚乾燥

まれに次の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

〔症状の名称：症状〕

ショック（アナフィラキシー）：使用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しき等があらわれる。

接触皮膚炎、光線過敏症：塗擦**部に強いかゆみを伴う発疹・発

<p>赤、はれ、刺激感、水疱・ただれ等の激しい皮膚炎症状や色素沈着、白斑があらわれ、中には発疹・発赤、かゆみ等の症状が全身に広がることもある。</p> <p>(2) 略</p> <p>用法用量関連注意</p> <p>(1)～(5) 略</p> <p>(6) 使用後は手を洗ってください。*</p>	<p>赤、はれ、刺激感、水疱・ただれ等の激しい皮膚炎症状や色素沈着、白斑があらわれ、中には発疹・発赤、かゆみ等の症状が全身に広がることもある。</p> <p>(2) 略</p> <p>用法用量関連注意</p> <p>(1)～(5) 略</p> <p>(6) 使用後は手を洗ってください。*</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*ゲル剤、クリーム剤、ローション剤のみ

**ローション剤：塗布、パップ剤：貼付

