

効 能 ・ 効 果	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 ③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） ④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. はじめに

本邦において，経皮鎮痛消炎剤であるケトプロフェンの外用剤については，医療用医薬品としてはゲル剤，パップ剤，ローション剤，クリーム剤，テープ剤がそれぞれ昭和61年7月，昭和63年3月，昭和63年9月，平成元年3月，平成7年8月に承認されている（平成21年度の各製剤の出荷量は，ゲル剤で約7,500kg，パップ剤で約6億6,000万枚，ローション剤で約7万4,000kg，クリーム剤で約1万6,000kg，テープ剤で約24億枚）。一方，一般用医薬品のケトプロフェン外用剤としてはゲル剤，ローション剤，クリーム剤が平成6年12月，パップ剤が平成17年8月に承認されている（平成21年度の各製剤の出荷量は，ゲル剤で約160kg，ローション剤で約480kg，クリーム剤で約160kg，パップ剤で約140万枚）。

ケトプロフェン外用剤による光線過敏症については，国内症例の集積に伴い平成13年12月に医療用及び一般用の全ての製剤に，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が追記された¹⁾。また，平成15年1月には，ケトプロフェンの交叉感作性に関する研究結果が報告され，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^{2,3)}。

ケトプロフェン外用剤は欧州でも経皮鎮痛消炎剤として販売されており，欧州医薬品庁の医薬品委員会において，欧州全域におけるケトプロフェン外用剤の有効性及び安全性の評価を進めてきたところ，平成22年7月，医療用医薬品については光線過敏症に関する更なる注意喚起を行うこととし，一般用医薬品については販売を中止するとの発表が行われた⁴⁾。

このような状況を踏まえて，ケトプロフェン外用剤の光線過敏症について調査を行い，平成22年10月8日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において専門家による検討を行って，更なる安全対策を講じたので報告する⁵⁾。また，一般用医薬品のケトプロフェン外用剤については，パップ剤は第一類医薬品として，ゲル剤，ローション剤，クリーム剤は第二類医薬品として流通してきたが，今回の安全対策措置の検討及びパップ剤について行ってきた製造販売後調査の結果を踏まえ，一般用医薬品のケトプロフェン外用剤のリスク区分の見直しについても併せて検討したので，以下にその内容について紹介する。

2. ケトプロフェン外用剤による光線過敏症について

(1) 欧州における状況

欧州での検討においては，ケトプロフェン外用剤について，重篤な光線過敏症のリスクは存在するものの，その発現率は低く（製造販売業者の算出では，100万人あたり0.6から12.4），適正に使用されればベネフィットはリスクを上回るとされたが，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，紫外線防止剤等として化粧品に広く含有されている化合物オクトクリレンとケトプロフェンとの共感作による光線過敏症についての報告があること，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を講じることとされた⁴⁾。

- 欧州の製品説明書（SPC（Summary of Product Characteristics）、PL（Package Leaflet））の「禁忌（Contraindications）」、「特別注意事項（Special warnings and special precautions for use）」、「好ましくない作用（Undesirable effects）」の項に、光線過敏症の既往歴のある患者や紫外線遮断剤、香水に対して皮膚アレルギーの既往歴のある患者について禁忌とすることや、オクトクリレン含有製品を併用する際の皮膚症状等についての注意喚起を記載する。
- 外箱や薬袋に、光線過敏症についての注意喚起をピクトグラム及び文章により記載する。
- 医療関係者、患者に対して光線過敏症のリスクを情報提供する。
- 一般用医薬品の販売を中止する。

（２）国内における副作用の報告状況と更なる安全対策について

国内においては、ケトプロフェン外用剤による重篤な光線過敏症の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¹⁾。更に、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等から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）に対して過敏症の既往歴のある患者についての注意喚起が「禁忌」の項に追記された^{2,3)}。

医療用医薬品のケトプロフェン外用剤については、昭和61年の販売以降平成22年5月までに、皮膚障害の副作用が4,252例（うち重篤症例は90例）報告され、そのうち光線過敏症は2,028例（うち重篤症例は47例）であった。剤型ごとの光線過敏症の症例数を表1に示した。

表1 医療用医薬品のケトプロフェン外用剤における光線過敏症に関する副作用報告

剤型	症例数	うち重篤症例数	重篤症例の割合（%）
パップ	205	8	3.9
テープ	1,770	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
合計	2,028	47	2.3

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又は類薬（フルルビプロフェン、インドメタシン、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ヵ月以内に光線過敏症と診断された割合は0.05%（35例/65,897例）であり、フルルビプロフェン外用剤では0.03%（10例/32,893例）、インドメタシン外用剤では0.05%（11例/20,338例）、フェルビナク外用剤では0.02%（11例/50,975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、類薬と比較してやや高いか同程度であり、大きな差は認められなかった。

一般用医薬品のケトプロフェン外用剤については、平成9年の発売以降平成22年6月までに、皮膚障

害の副作用が538例（うち重篤症例は2例）報告され、そのうち光線過敏症は28例（うち重篤症例は2例）であった。

このような状況から、国内における医療用医薬品のケトプロフェン外用剤による光線過敏症の発現率は、類薬と大きな差異はなく、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た。しかし、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、専門家による検討を踏まえ、医療用医薬品については欧州と同様の注意喚起を行う必要があると判断された。

一方、一般用医薬品のケトプロフェン外用剤については、国内における光線過敏症の副作用報告数は少なく、現時点で国内の販売を中止する状況にはないと考えられるものの、医療用と同様に注意喚起を行う必要があると判断され、更に一般用医薬品では予防的対策として、オクトクリレンを含有する製品との併用を行わないことについても、注意喚起を行うこととされた。

これらの検討結果を受け、医療用医薬品及び一般用医薬品の関係企業に対し、平成22年10月12日付で使用上の注意の改訂指示を行った。

更に、一般用医薬品については、販売店、消費者に対しより伝わりやすい形で注意喚起を行うため、以下を行うこととした。

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. 光線過敏症についての注意喚起資材を用いた消費者への情報提供

なお、ケトプロフェン外用剤による光線過敏症は使用後数日から数ヵ月を経過して発現することもあるので、使用後は当分の間、同様に注意することとされており、医療用医薬品及び一般用医薬品ともに、これまで製品個装箱に、ゲル剤、ローション剤、クリーム剤については使用後2週間、パップ剤については使用後4週間、貼付部を紫外線にあてないように注意を促す記載を行ってきたが、ゲル剤、ローション剤、クリーム剤についてもパップ剤と同様に、4週間は紫外線に対する注意が必要である旨の記載に改めることとされた。

3. 一般用医薬品のケトプロフェン外用剤のリスク区分に関する検討について

一般用医薬品のケトプロフェン外用剤のリスク区分は、製造販売後調査を実施中であったパップ剤は第一類医薬品、ゲル剤、クリーム剤等のその他の外用剤は第二類医薬品とされてきた。今般、ケトプロフェンパップ剤の製造販売後調査が終了し、市販後調査報告書が提出されたこと、更に、前述のとおり、欧州での対応も踏まえて光線過敏症に係る安全対策措置を検討したことから、一般用医薬品のケトプロフェン外用剤のリスク区分の見直しについても併せて検討した。

その結果、第一類医薬品とする必要はないものの、前述の光線過敏症に関する安全対策措置の検討結果を踏まえると、パップ剤のみならず、ゲル剤、クリーム剤等の外用剤についても薬剤師及び登録販売者が関与する対面販売による情報提供が必要であり、光線過敏症について消費者へよりわかりやすい情報提供を徹底することが適当であることから、第二類医薬品のうち、特別の注意を要するものとして厚生労働大臣が指定する指定第二類医薬品として、情報を提供するための設備から7m以内の範囲に陳列する等の措置を求めることが適当であるとされた。

4. おわりに

ケトプロフェン外用剤は、医療用及び一般用の消炎、鎮痛剤として広く使用されており、光線過敏症のリスクについては、医療従事者への情報提供の徹底に加えて、製品個装箱表示の改善や患者向けの注意喚起資材の配布などにより、患者又は購入者に対しても理解しやすい注意喚起を行う必要がある。

今後とも、これらの資材等を活用し患者又は購入者に情報提供いただくとともに、ケトプロフェン外用剤による光線過敏症に引き続き注視いただき、副作用が生じた場合には速やかな報告をお願いする。特に、一般用医薬品のケトプロフェン外用剤については、指定第二类医薬品としての取り扱いの徹底に加え、薬剤師及び登録販売者から購入者に対して、光線過敏症のリスクに関して積極的な情報提供をいただくようお願いする。

ケトプロフェン製剤の使用上の注意の改訂については、以下のとおりである（下線部改訂部分）。

ケトプロフェン（クリーム剤）

[禁忌]

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
光線過敏症の既往歴のある患者

[重要な基本的注意]

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。

[適用上の注意]

使用後、手をよく洗うこと。

ケトプロフェン（ゲル剤、ローション剤）

[禁忌]

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
光線過敏症の既往歴のある患者

[重要な基本的注意]

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。

[適用上の注意] 使用後、手をよく洗うこと。

ケトプロフェン（テープ剤，パップ剤）

[禁 忌]

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
光線過敏症の既往歴のある患者

[重要な基本的注意]

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，使用後数日から数ヵ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。

一般用医薬品

ケトプロフェンを含有する製剤（外皮用剤）

[してはいけないこと] 次の人は使用しないこと

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。

チアプロフェン酸を含有する解熱鎮痛薬，スプロフェンを含有する外用鎮痛消炎薬，フェノフィブラートを含有する高脂血症治療薬

次の製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。

オキシベンゾン，オクトクリレンを含有する製品（日焼け止め，香水等）

光線過敏症を起こしたことがある人。

本剤を使用している間は，次の製品を使用しないこと

オクトクリレンを含有する製品（日焼け止め等）

〈参考文献〉

- 1) 医薬品・医療用具等安全性情報No.173（平成14年1月）
- 2) Veyrac G, Paulin M, Milpied B, et al. Results of a French nationwide survey of cutaneous side effects of ketoprofen gel reported between September 1996 and August 2000. Therapie. 2002 ; 57 : 55-64
- 3) 医薬品・医療用具等安全性情報No.186（平成15年2月）
- 4) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC500094975.pdf
- 5) 平成22年度第6回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料7（ケトプロフェン外用剤の安全対策及びリスク区分について）
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000tv0u.html>