

令和6年10月25日

日本産科婦人科学会 会員各位

日本産婦人科医会 会員各位

公益社団法人 日本産科婦人科学会 理事長 加藤聖子

公益社団法人 日本産婦人科医会 会長 石渡 勇

NSAIDs 添付文書改訂に関する周知

時下、ますますご清祥のことと存じます。平素より両会に格段のご協力を賜り厚く御礼を申し上げます。2022年7月29日付で欧州相互承認及び非中央審査手続コーディネーション・グループおよび2023年6月27日付で英国医薬品・医療製品規制庁より、NSAIDsの薬剤使用に関する情報が示されました。その後、我が国でも医薬品医療機器総合機構においてこの件に関する調査が行われ、NSAIDs について妊娠中期の当該薬剤の曝露による胎児動脈管収縮関連の公表文献（文献1～3等）、国内症例を評価し、NSAIDs（低用量アスピリン製剤を除く）について、添付文書の使用上の注意を改訂することになりました。なお、注意喚起レベルとしては妊婦での禁忌の範囲は拡大せず、現行どおり治療上の有益性が危険性を上回る場合に投与する点に変更はありません。今回の改訂のポイントを以下に記載いたしますので、内容をご確認いただき、NSAIDsを使用いただきますようお願い申し上げます。

記

<NSAIDsの全身作用を期待する製剤（経口剤、注射剤、坐剤等）>

① 妊娠後期の女性が禁忌に設定されている、又は妊婦の項に妊娠後期の女性に投与しないことが望ましい旨の記載がある薬剤（添付資料【改訂①】）

シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある旨を追記することに加え、投与する際には、胎児の動脈管収縮を疑う所見*を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認する旨の注意喚起が追記されました。

② 妊娠後期が禁忌設定でない製剤（添付資料【改訂②】）

シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある旨、妊娠後期は胎児の動脈管収縮の発現リスクがより高くなる旨を追記することに加え、投与する際には、胎児の動脈管収縮を疑う所見*を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認する旨の注意喚起が追記されました。

<NSAIDs の局所製剤（テープ、パップ、ゲル、軟膏等）>

③ 妊娠後期の女性が禁忌に設定されている薬剤（ケトプロフェン）（添付資料【改訂③】）

シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある旨が追記されました。

④ 妊娠後期が禁忌設定でない製剤（添付資料【改訂④】）

ケトプロフェンの外皮用剤を使用した妊娠後期の妊婦に胎児の動脈管収縮が認められていることも考慮し、シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある旨が追記されました。

胎児の動脈管収縮を疑う所見*、四腔断面像にて「右心系の拡大等」の有無を観察し、その検査結果に応じて、胎児の動脈管収縮に関するより精密な検査等の実施や、検査可能な施設へのコンサルテーションの必要性をご判断下さい。根拠となった報告を下記の1)～3)に示します。いずれも超音波検査であきらかな動脈管の収縮が確認できたのは妊娠24週以降であり、妊娠週数が早い場合は評価が十分にできないことに留意して下さい。

文献

- 1) Fetal adverse effects following NSAID or metamizole exposure in the 2nd and 3rd trimester: an evaluation of the German Embryotox cohort (BMC Pregnancy Childbirth. 2022 Aug 26;22(1):666.)
- 2) Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a literature review (Eur J Clin Pharmacol. 2019 Oct;75(10):1347-53.)
- 3) Drug exposure during pregnancy and fetal cardiac function - a systematic review (J Perinat Med. 2020 Mar 26;48(3):199-208.)

【改訂①】

妊娠後期の女性が禁忌に設定されている、又は妊婦の項に妊娠後期の女性に投与しないことが望ましい旨*の記載がある NSAIDs の全身作用を期待する製剤

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 9.5.1 妊娠後期の女性 投与しないこと*。(略) 9.5.2 妊婦（妊娠後期を除く）又は妊娠している可能性のある女性 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投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、<u>適宜</u>羊水量を確認するなど慎重に投与すること。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。</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 9.5.1 妊娠後期の女性 投与しないこと*。(略) 9.5.2 妊婦（妊娠後期を除く）又は妊娠している可能性のある女性 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投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、<u>羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜</u>確認するなど慎重に投与すること。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。<u>シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。</u></p>

*：ブコロームは、「投与しないことが望ましい。」と記載されている。

【改訂②】

上記以外の NSAIDs の全身作用を期待する製剤（妊婦後期が禁忌設定でない）

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 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投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、<u>適宜</u>羊水量を確認するなど慎重に投与すること。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。</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 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投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、<u>羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜</u>確認するなど慎重に投与すること。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。<u>シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告があり、また妊娠後期はその発現リスクがより高くなる</u>ことが知られている。</p>

【改訂③】

妊娠後期の女性が禁忌に設定されている NSAIDs の局所製剤（ケトプロフェン）

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>9.5.1 妊娠後期の女性</p> <p>使用しないこと。ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠後期の女性に使用した場合、胎児動脈管収縮が起きることがある。</p> <p>9.5.2 妊婦（妊娠後期を除く）又は妊娠している可能性のある女性</p> <p>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。必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用すること。ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠中期の女性に使用し、羊水過少症が起きたとの報告がある。また、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。</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>9.5.1 妊娠後期の女性</p> <p>使用しないこと。ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠後期の女性に使用した場合、胎児動脈管収縮が起きることがある。</p> <p>9.5.2 妊婦（妊娠後期を除く）又は妊娠している可能性のある女性</p> <p>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。必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用すること。ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠中期の女性に使用し、羊水過少症が起きたとの報告がある。また、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。<u>シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。</u></p>

【改訂④】

上記以外の NSAIDs の局所製剤（妊婦後期が禁忌設定でない）

- 1) 妊娠後期の女性にケトプロフェンの外皮用剤を使用し、胎児動脈管収縮が起きた報告がある旨の記載がある薬剤

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 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。<u>他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮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。また、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。</u></p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 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。<u>シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。また、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。</u></p>

2) 胎児動脈管収縮に関する記載がない NSAIDs の局所製剤

下線は変更箇所

改訂前	改訂後
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>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。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。</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.5 妊婦</p> <p>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。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。 <u>シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。</u></p>