

1

ケトプロフェン（外皮用剤）の 妊娠中における使用について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	ケトプロフェン（外皮用剤）	①モーラステープ20mg, 同テープL40mg（久光製薬）他 ②エパテックゲル3%, 同ローション3%, 同クリーム3%（ゼリア新薬工業）セクターゲル3%, 同ローション3%, 同クリーム3%（久光製薬） ミルタックスパップ30mg（ニプロパッチ） モーラスパップ30mg, 同パップ60mg（久光製薬）他
薬効分類等	鎮痛・鎮痒・収斂, 消炎剤	
効能・効果	① 1. 下記疾患並びに症状の鎮痛・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）, 筋肉痛, 外傷後の腫脹・疼痛 2. 関節リウマチにおける関節局所の鎮痛 ② 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	

1. はじめに

非ステロイド性消炎鎮痛剤であるケトプロフェンの外皮用剤は、ゲル剤、パップ剤、ローション剤、クリーム剤、テープ剤が、局所における鎮痛・消炎を目的に患部に使用する薬剤として、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月に医療用医薬品として承認されています。

ケトプロフェン製剤の妊娠中の使用については、坐剤及び注射剤は既に妊娠後期の女性への使用が禁忌とされていますが、外皮用剤については禁忌とされていませんでした。

今回、妊婦がケトプロフェンのテープ剤を使用して胎児動脈管収縮等が起きた症例が集積したこと等から、厚生労働省はケトプロフェンのテープ剤を含む外皮用剤について妊娠後期の女性への使用を禁忌とするなどの使用上の注意の改訂を指示しましたので、その内容について紹介します。

2. 経緯

ケトプロフェンのテープ剤については、妊娠後期の女性が多数枚を連続して使用し、胎児に動脈管収縮が起きた国内症例が集積したことから、平成20年12月に製造販売業者は使用上の注意を改訂し、妊娠後期の女性には慎重に使用するよう注意喚起しました。また、平成23年11月には、更なる国内症例が報告されたことに伴い、製造販売業者はケトプロフェンのテープ剤を妊娠後期に多数枚を連続して使用しないよう医療従事者向け資材の配布による注意喚起を行いました。

その後、妊娠中の女性がケトプロフェンのテープ剤を使用し、胎児に胎児動脈管収縮等の副作用が起きた症例が新たに集積したことから、医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）は妊婦に対する更なる注意喚起の必要性について対応を検討しました。

PMDAにおける検討の結果、妊娠後期の女性がケトプロフェンのテープ剤1日1枚を1週間使用して胎児に動脈管収縮が起きた症例があること、また、これまでの国内症例の集積や既にケトプロフェンの坐剤及び注射剤で妊娠後期の女性が禁忌になっていることも踏まえると、テープ剤についても坐剤及び注射剤と同様の注意喚起が必要と判断しました。また、テープ剤以外の外皮用剤についても同様の事象が起こる可能性があるため、厚生労働省はケトプロフェンの全ての外皮用剤の製造販売業者に対し、平成26年3月25日付で妊娠後期の女性への使用を禁忌とするよう使用上の注意の改訂を指示しました。

また、ケトプロフェンのテープ剤を妊娠中期の女性が使用して羊水過少症が起きた症例もあることから、PMDAはケトプロフェンを含む製剤について妊娠中期の女性が使用する場合は注意喚起が必要と判断し、厚生労働省はケトプロフェン製剤の製造販売業者に対し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用する旨を「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に追記し併せて注意喚起するよう、指示しました。

3. ケトプロフェンのテープ剤の胎児動脈管収縮等及び羊水過少症の発現状況について

ケトプロフェンのテープ剤の販売が開始された平成7年12月から、平成26年1月10日までに、妊娠後期における胎児動脈管収縮関連の副作用症例が4例、妊娠中期における羊水過少症の副作用症例が1例報告されています（表1）。

表1. ケトプロフェン（テープ剤）

症例	報告時期	使用妊娠期間	使用量	使用日数	副作用名（PT）	転帰
1	平成17年	妊娠末期	80mg/日	約10日間	胎児動脈管狭窄	回復
2	平成20年	妊娠前～妊娠35週	140～240mg/日	35週間以上	動脈管早期閉鎖	軽快
3	平成23年	妊娠36週～	5～6枚/日 (用量不明)	約5週間	動脈管早期閉鎖	軽快
4	平成23年	妊娠34～35週	20mg/日	1週間	胎児動脈管狭窄	回復
5	平成25年	～妊娠23週	120mg/日	23日間以上	羊水過少	回復

以下に、医療従事者向け資材の配布により注意喚起を行った平成23年11月以降に副作用が報告された2症例の経過を紹介します。

<症例4> ケトプロフェン（テープ剤）

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女 30代	不明 [不明]	20mg 7日間	胎児動脈管収縮 投与開始日： 妊娠34週目の終わり，譲り受けたケトプロフェンテープ剤（本剤）を1日1枚使用開始。使用していた薬剤はケトプロフェン外皮用剤のみであった。 投与開始7日目：（投与終了日） 妊娠35週目の終わり，1週間で本剤の使用終了。 出生当日： 妊娠36週1日で救急搬送され，検査の結果，胎児に肺高血圧症，右心室系の拡大が見られたため，帝王切開にて出生。体重は3,421g，アプガースコアは8点/10点であった。胎児の動脈管の収縮があったものと疑われた。 不明： 出生5ヶ月後までには，後遺症もなく回復。
併用薬：なし			

<症例5> ケトプロフェン（テープ剤）

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女 20代	若年性関節リウマチ，疼痛増悪 [なし]	投与量不明 ↓ 120mg 不明	羊水過少症 若年性関節リウマチ症状のためメトトレキサート，エタネルセプト，プレドニゾロンを併用していたが，妊娠判明直後に，すべての投薬を中止した。その後，関節症状の増悪があり，プレドニゾロンのみ再開。鎮痛はアセトアミノフェン内服で対応していた。 投与開始日： 若年性関節リウマチの増悪による関節痛のため，疼痛時に，ケトプロフェンテープ剤（本剤）を自己判断で使用開始。 不明： 妊娠20週頃，疼痛増悪のため，本剤を両肘両手首の内側，両膝に1日計6枚使用開始。 不明： 妊娠20週3日，定期の妊婦健診で異常はなかった。 発現1日目： 妊娠23週3日，定期の妊婦健診のため，産婦人科受診。羊水がほとんどないことが確認された。AFIとしては測定不能，最大深度でかろうじて2cmであった。胎児発育は正常範囲内，胃泡と腎臓，膀胱も確認され，胎児腎尿路系の器質的異常は認めなかった。また内診上破水も否定的であったため，原因不明の羊水過少と診断。管理入院。 発現2日目：（投与中止日） 本剤の使用中止。プレドニゾロンとアセトアミノフェンの内服は継続。 発現3日目：（中止1日後） 羊水量が次第に増加してきた。 発現9日目：（中止7日後） 羊水量はかなり回復。胎児発育も良好であり，退院。外来管理となった。 発現15日目：（中止13日後） 妊娠25週3日，羊水量は正常範囲となった。回復。 発現104日目：（中止102日後） 胎児にも異常はなく，妊娠38週となっている。 出生当日： 妊娠39週，母子ともに健康であり，自然分娩により無事出産。分娩後は経過良好で退院した。 出生1ヶ月後： 1ヶ月検診時，母子ともに，全く問題なし。 出生6ヶ月後： 6ヶ月検診時，特に異常は認められなかった。
併用薬：プレドニゾロン，アセトアミノフェン			

4. 妊娠中の使用に関する注意事項について

表2の通り、平成26年3月の添付文書改訂により、【禁忌】、【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】の項において、妊娠中の使用に関する注意が追記されましたので、以下について十分注意の上、対応をお願いします。

- ①妊娠後期の女性には胎児に動脈管収縮が起こる可能性があるため、ケトプロフェンの外皮用剤を使用しないでください。
- ②妊娠中期の女性にケトプロフェン製剤を使用する場合、ケトプロフェンのテープ剤において羊水過少症が起きた報告があることを考慮し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用してください。

また、ケトプロフェン以外の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤において、胎児に動脈管収縮が起きた症例は報告されていませんが、薬剤の作用機序からは妊娠後期の女性に使用した場合、ケトプロフェンのテープ剤と同様に胎児に動脈管収縮が起こる可能性があることを考慮し、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よう注意してください。

詳細な改訂内容は、本誌p7の「2. 重要な副作用等に関する情報」に掲載していますので、御参照ください。

表2 ケトプロフェン外皮用剤の使用上の注意（平成26年4月現在）

【禁忌】	妊娠後期の女性
【妊婦、産婦、授乳婦等への投与】	1. 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ので、妊娠後期の女性には本剤を使用しないこと。 2. 妊婦（妊娠後期以外）、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。 3. 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ので、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用すること。