

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

使用上の注意改訂のお知らせ

ニフラン[®]錠 75 mg

製造販売元 田辺三菱製薬株式会社

ネオビタカイン[®]注 2mL／5mL

ネオビタカイン[®]注シリンジ 2mL／5mL

製造販売元 ビタカイン製薬株式会社 販売 田辺三菱製薬株式会社

2021 年 2 月

このたび、標記製品につきまして、使用上の注意を改訂しましたのでお知らせいたします。

■ 改訂概要

製品	改訂項目	改訂内容	改訂理由
各製品共通	妊婦，産婦，授乳婦等への投与	シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）の妊婦への使用により、胎児の腎機能低下及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が認められている旨、使用する際には必要最小限の使用とし適宜羊水量を確認する旨の注意喚起を追記しました。	薬生安通知による改訂
ニフラン錠	禁忌	「妊娠末期の婦人」を「妊娠末期の女性」に変更しました。	記載整備
	重要な基本的注意	抗菌剤につき、「必要に応じて」使用する旨の文言を追記しました。	
	重大な副作用	「アナフィラキシー様症状」を「アナフィラキシー」、「中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）」を「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）」、「急性腎不全」を「急性腎障害」に変更しました。	

■ ニフラン錠改訂内容 (_____ 部:改訂箇所)

改訂後	改訂前
【禁忌】(次の患者には投与しないこと) (9) 妊娠末期の<u>女性</u>(「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)	【禁忌】(次の患者には投与しないこと) (9) 妊娠末期の<u>婦人</u>(「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意 (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので, 感染による炎症に対して用いる場合には <u>必要に応じて適切な抗菌剤を併用し, 観察を十分に</u>行い慎重に投与すること.	2. 重要な基本的注意 (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので, 感染による炎症に対して用いる場合には 適切な抗菌剤を併用し, 観察を十分行い慎重に投与すること.
4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ショック, <u>アナフィラキシー</u> (頻度不明): ショック(胸内苦悶, 呼吸困難, 冷汗, 血圧低下, 頻脈等), <u>アナフィラキシー</u> (発疹, 喉頭浮腫, 呼吸困難等) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, これらの症状があらわれた場合には, 直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと. 2) (省略) 3) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), <u>中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)</u> (頻度不明): (以下省略) 4) <u>急性腎障害</u>, <u>ネフローゼ症候群</u> (頻度不明): (以下省略)	4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) ショック, <u>アナフィラキシー様症状</u> (頻度不明): ショック(胸内苦悶, 呼吸困難, 冷汗, 血圧低下, 頻脈等), <u>アナフィラキシー様症状</u> (発疹, 喉頭浮腫, 呼吸困難等) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, これらの症状があらわれた場合には, 直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと. 2) (省略) 3) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), <u>中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)</u> (頻度不明): (以下省略) 4) <u>急性腎不全</u>, <u>ネフローゼ症候群</u> (頻度不明): (以下省略)
6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 妊婦 (妊娠末期以外) 又は妊娠している可能性のある女性及び授乳中の<u>女性</u>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投与すること. <u>投与する際には, 必要最小限にとどめ, 適宜羊水量を確認するなど慎重に投与すること. [妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない.] 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> (2) (省略)	6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある<u>婦人</u>及び授乳中の<u>婦人</u>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投与すること. [妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない.] (2) (省略)

■ ネオビタカイン注・注シリンジ改訂内容 (部: 改訂箇所)

改訂後	改訂前
5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 本剤を投与する場合には慎重に投与すること。〔アスピリン等のサリチル酸製剤には, 動物実験で催奇形作用が報告されているものがある。〕 (2) 妊娠末期のラットに投与した実験で, 胎児動脈管の軽度収縮が報告されている。 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある<u>女性</u>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投与すること。投与する際には, 必要最小限にとどめ, 適宜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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕	5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 (1) 本剤を投与する場合には慎重に投与すること。〔アスピリン等のサリチル酸製剤には, 動物実験で催奇形作用が報告されているものがある。〕 (2) 妊娠末期のラットに投与した実験で, 胎児動脈管の軽度収縮が報告されている。 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある<u>婦人</u>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投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

■ 改訂理由

<各製品共通>

(令和3年2月25日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知)による改訂
【妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与】

NSAIDs の妊婦への投与例で認められた胎児の腎機能障害及び尿量低下、それに伴う羊水過少症に関するリスクに基づき、米国 FDA にて、妊娠 20～30 週の妊婦に対する NSAIDs の処方は一時的に、必要な場合にも、最小限の用量で可能な限り最短期間の処方とする旨の注意喚起を行うとの措置情報を受け、本邦における添付文書改訂の必要性及び措置範囲を検討しました。

医薬品医療機器総合機構は非臨床試験、臨床試験、観察研究、症例報告等の公表論文を評価し、当該リスクはシクロオキシゲナーゼ 2 阻害作用によるものと考え、シクロオキシゲナーゼの阻害を薬理作用として有する全ての NSAIDs に共通するリスクと判断しました。

また、米国 FDA の措置では、妊娠 20～30 週の妊婦を注意喚起の対象としていますが、以下の点から、胎児の腎機能障害等のリスクの対象となる具体的な妊娠時期の目安は明示せず注意喚起することが適切と判断しました。

- ・論文等において報告されている症例の妊娠時期は一定の範囲に留まっているものの、早産の予防を目的として短期間投与した報告が多いことが影響していると考えられること。

- ・胎児における尿産生は妊娠初期(8～11 週)から始まっており、胎児の腎血流を低下させる NSAIDs の作用が妊娠 20 週以前には生じないことを積極的に支持する知見は得られていないことから、妊娠時期により当該リスクの有無が異なるとまではいえないと考えられること。

FDA の措置内容も踏まえ、妊婦への投与が想定される NSAIDs に対して、妊婦への投与時には必要最小限にとどめ、適宜羊水量を確認する旨を基本とする注意喚起が必要と考え改訂しました。

<ニフラン錠>

薬生安通知によらない改訂

【禁忌】

薬生安通知により【妊婦，産婦，授乳婦等への投与】中の「婦人」を「女性」に変更することに伴い、【禁忌】の項についても「妊娠末期の婦人」から「妊娠末期の女性」に記載整備しました。

【重要な基本的注意】

厚生労働省により策定された、「抗微生物薬適正使用の手引き第二版(2019年12月5日)」において、薬剤耐性対策として抗微生物薬の適正使用が求められていることを踏まえ、「必要に応じて」の記載を追記しました。

(参考 HP)

- ・厚生労働省 HP より 薬剤耐性 (AMR) 対策について

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>

「抗微生物薬適正使用の手引き第二版」へのリンクがございます。

【重大な副作用】

「アナフィラキシー様症状」を「アナフィラキシー」、「中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)」を「中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)」、「急性腎不全」を「急性腎障害」に記載整備しました。

(参考文献)

- ・厚生労働省医薬食品局: 医薬品・医療機器等安全性情報 No.299 (2013 年 2 月)
- ・平成 29 年 3 月 14 日付厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課事務連絡

- ・本剤の添付文書については、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) および田辺三菱製薬株式会社ホームページ「医療関係者向け情報」(<https://medical.mt-pharma.co.jp/>) に掲載しておりますので、併せてご参照いただきますようお願い申し上げます。
- ・「使用上の注意」改訂の内容は、医薬品安全対策情報 (DSU) No.297 (2021 年 3 月発行予定) に掲載されます。

お問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター

専用ダイヤル 0120 - 753 - 280 (弊社営業日の 9:00～17:30)

製造販売元／販売

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3-2-10

20-013

2021 年 2 月