

事務連絡
平成26年9月11日

一般社団法人 日本循環器学会 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
安全第二部

「PMDA からの医薬品適正使用のお願い」（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（ARB）及びアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤の妊婦・胎児への影響について）の公表について（周知協力依頼）

今般、標記に係る「PMDA からの医薬品適正使用のお願い」の最終版を別添のとおり公表し、併せて関係製造販売業者に対して情報提供を行うよう依頼しましたのでお知らせします。

貴会におかれましては、会員への周知につきまして、御協力いただけますよう、よろしく願いいたします。

PMDAからの医薬品適正使用のお願い

(独) 医薬品医療機器総合機構



No.10 2014年 9月

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（ARB）及び アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤の 妊婦・胎児への影響について

ARB及びACE阻害剤は、胎児への影響が報告されており、妊婦への投与を避けるべき医薬品ですが、国内において、妊娠の判明以降もARB又はACE阻害剤の服用を継続している症例、胎児への影響が疑われる症例が、継続的に複数例、報告されています。

つきましては、下記の事項を再度ご確認ください、ARB又はACE阻害剤の投与にあたっては、十分にご留意ください。

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないでください。
- 投与中に妊娠が判明した場合は、直ちに投与を中止してください。
- 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、胎児に与える影響を説明し、妊娠が判明した場合は、速やかに医師に相談するよう繰り返し患者へ説明してください。



◎添付文書に記載のある注意事項は下記のとおりです。

ARB及びACE阻害剤の添付文書の記載事例(抜粋)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。〔本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤で、妊娠中期～末期に投与された患者に胎児・新生児死亡、羊水過少症、胎児・新生児の低血圧、腎不全、高カリウム血症、頭蓋の形成不全、羊水過少症によると推測される四肢の拘縮、脳、頭蓋顔面の奇形、肺の発育形成不全等があらわれたとの報告がある。また、海外で実施されたアンジオテンシン変換酵素阻害剤におけるレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べ高かったとの報告がある。〕

ARB及びACE阻害剤に関するその他の注意事項は、各医薬品の添付文書又はPMDAのホームページ(<http://www.pmda.go.jp>)の添付文書情報(医療用医薬品)から検索の上ご確認ください。

「代表的な症例」

症例1: 被疑薬バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩

性別 年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 (投与期間)	副作用	
			経過及び処置	
母: 30歳代 出生児: 男児	高血圧 (肥満)	バルサルタン 80mg/アムロ ジピン5mg (不明)	母: 羊水過少、妊娠37週未満の前期破水、早産 出生児: 早産児、頭蓋冠低形成、腎尿細管障害、低出生体重児	
			投与開始日 (不明日)	患児の母は、高血圧の治療のため、バルサルタン/アムロジピンベシル酸塩(以下「本剤」)の内服を開始。 (妊娠歴: 1回、出産歴: 1回、喫煙歴: 有、アルコール: 無、避妊薬: 不明)
			投与中止日 (妊娠24週相当)	妊娠反応陽性のため前医受診。妊娠24週相当で無羊水の状態、本剤の内服を中止。
			中止1日後	当院紹介となる。
			中止8日後 (妊娠25週相当)	胎児の膀胱は確認されるが、羊水なし。
			中止29日後 (妊娠28週相当)	羊水量は正常範囲まで回復。
			中止52日後 (妊娠31週相当)	破水、陣痛発来。前回帝王切開のため、緊急帝王切開。 新生児所見: 性別: 男 身長: 40.5cm、体重: 1700g apgar score: 1分後 6、5分後 9 先天異常: 有(頭蓋低形成、腎尿細管障害) 先天異常以外の異常: 有(黄疸) 肺の形成不全はなし。
			中止108日後 (出生56日後)	転帰(出生児): 生存。
併用薬: なし				

症例2：被疑薬テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤

性別 年齢	使用 理由 (合併症)	1日投与量 (投与期間)	副作用	
			経過及び処置	
母： 40歳代 出生児： 男児	高血圧	テルミサルタン40mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg(34日間)	母：早産、羊水過少、胎児発育遅延 出生児：低血圧、乏尿、腎機能障害、低出生体重児、尿細管性アシドーシス	
			投与約4年前	高血圧と診断されたが放置。
			投与約8カ月前	尿蛋白陽性が認められたが放置。
			投与開始日 (妊娠25週相当)	分娩当日まで妊娠に気付かずいた。 高血圧の治療のため、テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤(以下「本剤」)が処方され、妊娠に気付かず、患児の母は、本剤の内服を開始。
			日付不明	胎児発育不全を発現。
			投与中止日 (投与34日後) (妊娠30週相当)	腎障害の精査目的でA病院を受診。この時妊娠が判明し、同日B病院に搬送された。最終月経は不明(約7ヵ月前と推定)で、34週前後と考えられ、胎児の推定体重が1500gから30週相当と判断された。羊水過少が認められた。収縮期血圧は190~200mmHgであった。羊水腔ほとんどなく、モニター上Severe variable decelerationを頻回に認めたため、緊急帝王切開が行われた。17:48 出産(早産)。 新生児所見： 性別：男 身長：39.9cm、体重：1400g(極低出生体重児) 先天異常、先天異常以外の異常：有 低血圧(平均BP40mmHg台)、無尿、腎不全状態が続いた。
			中止1日後 (出生1日後)	02:35 出生児にドパミン塩酸塩の投与を開始。以降も、カテコラミンに反応が乏しく低血圧が続き、乏尿が認められた。
			中止2日後 (出生2日後)	15:00 出生児の乏尿に対しフロセミド1.5mgが静脈内投与されたが回復せず、以降もドパミン塩酸塩を適宜増減し、血圧がコントロールされた。
			中止5日後 (出生5日後)	出生児の尿量が少しずつ得られはじめ、ドパミン塩酸塩を減量。
			中止6日後 (出生6日後)	出生児の乏尿は軽快した。
			中止9日後 (出生9日後)	出生児にドパミン塩酸塩3γを投与。尿量は漸増したが、血清クレアチニン7.01mg/dL、尿酸12.5mg/dLと高度腎機能障害の状態が続いていた。
			中止11日後 (出生11日後)	出生児の低血圧は軽快した。
			日付不明	出生児に尿細管性アシドーシスが発現。
			中止40日後 (出生40日後)	出生児の血清クレアチニンは低下傾向にあったが、代謝性アシドーシスが残存し、炭酸水素Naの投与を開始。
中止62日後 (出生62日後)	出生児退院。出生児の軽度腎機能障害、尿細管性アシドーシスは、外来で経過観察。			
併用薬：アムロジピンベシル酸塩、カルボシステイン、麦門冬湯				

症例3：被疑薬カンデサルタン シレキセチル

性別 年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 (投与期間)	副作用	
			経過及び処置	
母： 30歳代 出生児： 女兒	本態性 高血圧	12mg (不明)	母：羊水過少 出生児：胎児腎不全、一過性の伸展障害（四肢）	
			投与開始日 (3年前)	患児の母は、本態性高血圧の治療のため、カンデサルタン シレキセチル（以下「本剤」）の内服を開始。妊娠初期から近医産婦人科にて妊娠管理が行われた。慢性高血圧合併妊娠の診断で、本剤内服を継続し、血圧は140/90mmHg未滿で経過した。
			投与中止日 (妊娠30週2日)	妊婦健診時に羊水過少を認めたため、周産期センターを有する施設へ搬送された。それ以前、羊水量は測定されていなかった。来院時の血圧は145/88mmHgで尿蛋白は陰性であった。診察上、破水は否定的であった。推定体重1363gと週数相当であったが、羊水指数(AFI)：0cmであった。両側の腎臓に形態的な異常は認めなかったが、複数回にわたる観察でも膀胱内に尿の貯留を認めなかった。胸郭はベル型ではないが、胸郭周囲長/腹囲比：0.74と軽度の肺低形成が示唆された。その他の臓器の形態異常は認めなかった。ARBによる胎児腎不全から羊水過少になったと判断し、本剤を中止し、メチルドパに変更した。
			中止5日後 (妊娠31週0日)	本剤中止から5日後には、膀胱内に尿の貯留を認めた。
			中止9日後 (妊娠31週4日)	本剤中止から9日後には、AFI：2.3cmと羊水の再貯留を認めた。その後、羊水は減少することなく、AFI：3-6cmで経過した。入院時の胎児心拍数基線は160bpmと正常上限で基線細変動は乏しく、一過性頻脈はまったく認めなかったが、内服中止1週間後には140bpmとなり、一過性頻脈を頻回に認めるようになった。母体はメチルドパに変更後も血圧の上昇は認めなかった。
中止42日後 (妊娠36週2日)	前期破水のため、オキシトシンで陣痛誘発を行い、経膣分娩となった。 新生児所見： 性別：女 身長：40.5cm、体重：2416g apgar score：1分8点、5分8点 臍帯動脈血pH値：7.305 先天異常、先天異常以外の異常：有 分娩野で啼泣を認め、明らかな呼吸障害は認めず、胸部レントゲン上も胸郭の低形成は認めなかった。頭蓋骨の低形成は認めなかったが、四肢に一過性の軽度の伸展障害を認めた。 出生6時間後から尿流出を認め、血清クレアチニンは基準範囲内で、尿中β ₂ -microglobulinは軽度上昇していた。 超音波では腎の形態異常は認めなかったが、輝度の上昇を認めた。			
併用薬：不明				

◎ARB及び配合剤(ARBを含むもの):妊婦への投与による妊婦又は胎児への影響が疑われる副作用(平成23年度～25年度にPMDAへ報告されたもの)25例58件

副作用の種類	副作用名	件数	
【妊婦】	妊娠、産褥および周産期の状態	羊水過少	9
		早産	2
		胎児発育遅延	2
		妊娠37週未満の前期破水	1
		分娩開始切迫	1
		子癇前症	1
		羊水過多	1
外科的処置	子宮頸管拡張および子宮内容物除去	1	

副作用の種類	副作用名	件数	
【胎児 / 新生児】	先天性、家族性および遺伝性障害	早産児	4
		胎児死亡	2
		骨形成不全症	2
		肺低形成	2
		肋骨形成不全	2
		ポッター症候群	2
		低出生体重児	2
		先天性頭蓋円蓋部欠損	1
		頭蓋冠低形成	1
		口唇口蓋裂	1
		指節骨形成不全	1
		動脈管開存症	1
		胎児奇形	1
		先天性嚢胞性腎疾患	1
		先天異常	1
腎および尿路障害	新生児腎不全	4	
	腎機能障害	2	
	腎不全	1	
	腎尿細管障害	1	
	腎尿細管性アシドーシス	1	
	乏尿	1	
呼吸器系障害	新生児仮死	1	
	呼吸不全	1	
筋骨格系障害	関節拘縮	1	
循環器系障害	低血圧	1	
神経系障害	てんかん	1	
聴覚障害	聴覚障害	1	

◎ACE阻害剤:妊婦への投与による妊婦又は胎児への影響が疑われる副作用(平成23年度～25年度にPMDAへ報告されたもの)3例5件

副作用の種類	副作用名	件数	
【妊婦】	妊娠、産褥および周産期の状態	羊水過少	1

副作用の種類	副作用名	件数	
【胎児 / 新生児】	先天性、家族性および遺伝性障害	腎無形成	1
		先天性嚢胞性腎疾患	1
腎および尿路障害	腎不全	1	
		腎腫大	1

本邦で承認されているARB及びACE阻害剤

	一般名	販売名
ARB	アジルサルタン	アジルバ
	イルベサルタン	アバプロ、 イルベタン
	オルメサルタンメドキシ ミル	オルメテック
	カンデサルタンシレキセ チル	プロプレス 他
	テルミサルタン	ミカルディス
	バルサルタン	ディオバン 他
	ロサルタンカリウム	ニューロタン 他
	配合剤 (ARBを 含むもの)	アジルサルタン・アムロ ジピンベシル酸塩
イルベサルタン・アムロ ジピンベシル酸塩		アイミクス
イルベサルタン・トリク ロルメチアジド		イルトラ
オルメサルタンメドキシ ミル・アゼルニジピン		レザルタス
カンデサルタンシレキセ チル・アムロジピンベシ ル酸塩		ユニシア
カンデサルタンシレキセ チル・ヒドロクロチア ジド		エカード
テルミサルタン・アムロ ジピンベシル酸塩		ミカムロ
テルミサルタン・ヒドロ クロチアジド		ミコンビ
バルサルタン・アムロジ ピンベシル酸塩		エックスフォージ
バルサルタン・シルニジ ピン		アテディオ
バルサルタン・ヒドロク ロチアジド		コディオ
ロサルタンカリウム・ヒ ドロクロチアジド		プレミネント 他

	一般名	販売名
ACE 阻害剤	アラセプリル	セタプリル 他
	イミダプリル塩酸塩	タナトリル 他
	エナラプリルマレイ ン酸塩	レニベース 他
	カプトプリル	カプトリル 他
	キナプリル塩酸塩	コナン
	シラザプリル水和物	インヒベース 他
	テモカプリル塩酸塩	エースコール 他
	デラプリル塩酸塩	アデカット
	トランドラプリル	プレラン、 オドリック 他
	ペナゼプリル塩酸塩	チバセン 他
	ペリンドプリルエル ブミン	コバシル 他
	リシノプリル水和物	ゼストリル、 ロンゲス 他

薬の影響を心配する女性に対し、妊娠と薬情報センターで相談に応じています。患者さんがさらに詳しい説明を希望された場合には、妊娠と薬情報センターをご紹介ください。

《妊娠と薬情報センター》
 (国立成育医療研究センター)
<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>



本情報の留意点

- * 「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」は、薬事法に基づき報告された副作用感染症例等の中から、既に添付文書等で注意喚起しているものの、同様の報告の減少が見られない事例などについて、医薬品の適正使用推進の観点から医療関係者により分かりやすい形で情報提供を行うものです。
- * この情報の作成に当たり、作成時における正確性については万全を期しておりますが、その内容を将来にわたり保証するものではありません。
- * この情報は、医療従事者の裁量を制限したり、医療従事者に義務や責任を課すものではなく、医薬品の適正使用を推進するための情報として作成したものです。